Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. H.-W.Altmann

LEBERVERÄNDERUNGEN VON CHOLECYSTEKTOMIE - PATIENTEN

Histo-morphologische Untersuchungen bei 500 Operationen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans Albert Sack
aus Altfeld/Mar.

Würzburg, den 29. 9. 1980

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. H.-W.Altmann

LEBERVERÄNDERUNGEN VON CHOLECYSTEKTOMIE - PATIENTEN

Histo-morphologische Untersuchungen bei 500 Operationen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans Albert Sack
aus Altfeld/Mar.

Würzburg, den 29. 9. 1980

Referent: Professor Dr. med. H.-W. Altmann

Korreferent: Privatdozent Dr. med. W. Romen

Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 12. 1980

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meinem Vater
zum Gedenken

Inhaltsübersicht

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material und Methode	4
III.	Ergebnisse	5
	A.Befunde	5
	1.Klinische Angaben	5
	2.Histologie der Gallenblasen	11
	3.Histologie der Leberbiopsien	17
	B.Korrelationen	46
IV.	Erörterung	51
V.	Zusammenfassung	54
VI.	Tabellen	58
VII.	Abbildungen	64
VIII.	Literaturverzeichnis	67

I. EINLEITUNG

Die zunehmende Häufigkeit des Gallenblasen - und des Gallensteinleidens in der westlichen Welt ist schon längere Zeit bekannt und wird vielfach im Sinne einer sogenannten Zivilisationskrankheit gedeutet (28,29,45, 52,55,71,73,74,75,80,102,127,151,184) . Als mögliche Ursachen werden höhere Lebenserwartung, Ernährungs - fehler, mangelnde körperliche Bewegung sowie stress - bedingte Fehlregulationen der Gallenblasenmotorik angeführt (164,188) . Grösseren Statistiken zufolge haben 15 - 20 % der Bevölkerung Gallensteine (14,27,36,45,65, 75,168) . Jede 5. Frau und jeder 10. Mann haben Gallensteine (81,74); nach dem 40. Lebensjahr sogar jede 3. Frau und jeder 6. Mann . Jedoch nur jeder 3. Patient mit Gallensteinen bekommt Anfälle, die auch mit Komplikationen einhergehen können (95,155) . UNGEHEUER (182) berichtet von einer Morbidität der Gallenblasen - und Gallenwegsaffektionen von nahezu 25 % in Westeuropa . Mit einer derartigen Verbreitung ist das Gallenstein - leiden eine der häufigsten Krankheitsursachen des Er - wachsenenalters und stellt die Hauptindikation zu einer Cholecystektomie dar (164,182) .

Als häufigste Komplikation des Gallensteinleidens gilt

die Cholecystitis (12,104,106) . Bei 11,5 % der Männer und bei 16 % der Frauen wurde das Steinleiden sogar zur Todesursache (164) .

Behielt Carl Langenbuch im Jahre 1882 zunächst noch die Cholecystektomie nur für jene Fälle vor ,"wo Patient und Arzt am Ende ihrer Geduld angelangt waren" , so ist dieses Operationsverfahren heute zur Routine geworden und bildet mancherorts den Hauptanteil der grösseren chirurgischen Eingriffe am Abdomen (58,59,78,87,105,150, 171,183) . Einzelne Autoren berichten von einer Zunahme der Gallenwegsoperationen von über 100 % innerhalb von 5 Jahren (103) . Der Cholecystopathie kommt so eine große sozialmedizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung zu (164) .

Um ernstere sekundäre Komplikationen, insbesondere auch Korrekturoperationen mit einer gesteigerten Mortalität zu vermeiden,fordern zahlreiche Autoren die risikoärmere Frühcholecystektomie (41,42,50,51,55,58,72,74,82,83,98, 102,106,133,141,161,164) .

Die enge funktionelle und topographische Verknüpfung der Gallenwege mit Magen, Duodenum, Pankreas und Leber ist die Grundlage wechselseitig bedingter pathologischer Veränderungen an diesen Organen (45,63,168,186) . NIEDNER (128) beschreibt diesen Sachverhalt treffend als "duo -

denales Verbundsystem" . WANKE (186) spricht von einer "Synpathie der Oberbauchorgane" .

Von zahlreichen Autoren wird - ganz besonders bei Operationen an den Gallenwegen - die routinemässige intra - operative Leberbiopsie durchgeführt oder empfohlen (19, 34,45,68,97,98,103,114,133,171,186) .

Aufgabe dieser Arbeit ist es,an Hand peroperativ ge - wonnener Biopsien das Auftreten histo-morphologischer Leberveränderungen bei Cholecystektomie - Patienten zu untersuchen .

Eine mögliche Leberbeteiligung bei Cholecystopathien (Cholecystitis und Cholelithiasis) gilt allgemein als anerkannt und ist von klinischer wie von patho - morphologischer Seite wiederholt untersucht worden (26,45,74, 98) . Zur Frage der Häufigkeit histo-morphologisch nachweisbarer und insbesondere der als "biliär bedingt" an - zusehenden Leberveränderungen bei Patienten mit einem Gallenwegsleiden findet man indessen - wie noch zu er - örtern sein wird - in der Literatur eine zum Teil recht unterschiedliche Bewertung (26,34,45,82,83,98,99,115,124, 131,144,145,153,161,186) . Neben unterschiedlich zusammengesetzten Patienten-Kollektiven (besonders hinsichtlich der Festlegung eines Operationszeitpunktes, der Wahl bestimmter Operations- und Anästhesie-Verfahren, weiterer

gleichzeitig bestehender oder früherer Krankheiten, Alter, Geschlecht, Kinderreichtum, Ess - und Trinkgewohnheiten , genetischer Faktoren sowie weiterer Umweltfaktoren) dürfte auch eine mitunter differierende Nomenklatur für die des - halb nur bedingt vergleichbaren Zahlenangaben verantwort - lich sein (55,74) .

II. MATERIAL UND METHODE

Die lichtmikroskopischen Untersuchungen erfolgten am Pathologischen Institut der Universität Würzburg (Direktor Professor Dr. med. Altmann).
Verwendung fand ein unausgewähltes Kollektiv von 500 Chole- cystektomie - Patienten der Jahre 1977 - 1979 , von denen histologische Gallenblasenpräparate und die während der Cholecystektomie gewonnenen , histologischen Biopsie - Prä- parate der Leber vorlagen. Dabei handelte es sich meist um Nadel - selten auch um Keilbiopsien .

Von den Gallenblasenpräparaten war routinemässig wenigstens eine Hämatoxylin - Eosin - (H. - E.) und von den Leber - schnitten eine H. - E. und eine Ladewig - Färbung sowie eine Eisen - Reaktion angefertigt worden .

Klinische Angaben auf den Einsende - Formularen - besonders Alter, Geschlecht, Steinvorkommen, Empyem oder Hydrops der Gallenblase sowie Cholangitis-wurden gesondert vermerkt und bei der Auswertung berücksichtigt .

III. ERGEBNISSE

A. BEFUNDE

1. Klinische Angaben (Tabelle 1)

Geschlechterverhältnis

Die untersuchten histologischen Präparate der 500 Chole - cystektomie - Patienten stammten von 108 Männern und von 392 Frauen . Der Anteil der Männer beträgt demnach 21,6 %, derjenige der Frauen 78,4 % . Der Geschlechtsquotient Männer : Frauen liegt bei 1 : 3,6 .

Die unterschiedliche Geschlechtsverteilung bei Gallenblasen- und Gallensteinleiden ist allgemein bekannt (26,71,151). Meist wird ein Verhältnis von 1 : 2-5 zulasten der Frauen angegeben (65,91,95,100,115,117,151,159,172,194) .

BOLCK und MACHNIK (26) errechnen an Hand von 67 Statistiken über die Cholelithiasis beim Lebenden einen Quotienten von 1 : 4 . Da bei bis zu 90 % der Cholecystitiden eine Cholelithiasis besteht und diese Leiden sich wechselseitig begünstigen und schließlich eine Operation erforderlich machen, kann man diese Geschlechtsbevorzugung auch in einem entsprechenden chirurgischen Patientengut erwarten (26,119,172). STEIN (172) wies in seinem Untersuchungskollektiv von 1524 Patienten mit Operationen an den extrahepatischen Gallenwegen einen Quotienten von 1 : 3,2 auf . HESS (74) stellt in einem nicht näher bezeichneten operativen Gut von Cholelithiasis - Patienten ein Verhältnis von 1 : 3,6 fest .

HERZOG und Mitarbeiter (72) fanden bei Gallenwegsoperationen unter 604 Patienten einen Quotienten von 1 : 2,6 und unter 1456 weiteren Patienten einen von 1 : 4,4 . EDER (45) berichtet von einer Verteilung von 1 : 3,6 bei 1328 Gallenwegsoperationen .
In unserem Patienten-Kollektiv findet sich also eine erwartet hohe Vertretung des weiblichen Geschlechtes .

Patienten-Alter

Das Durchschnittsalter unserer Patienten lag zum Operationszeitpunkt bei 54,8 Jahren - bei den Männern mit 56,9 Jahren deutlich über und bei den Frauen mit 54,2 Jahren geringgradig unter dem Gesamtdurchschnitt .
Der jüngste Patient war 13 , der ältetste 85 Jahre alt (beide weiblich) .

In den meisten Statistiken wird ein vermehrtes Auftreten der Gallenwegsleiden und der Operationen an den Gallenwegen zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahre berichtet, oftmals mit einem etwas späteren Gipfel beim männlichen Geschlecht (26,62,74,103,115,119,154,163,164, 172) .
KUNTZ (103) nennt einen Gipfel der Operationshäufigkeit zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr .

Auch wir konnten eine Zunahme zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr sowie bei der Frau eine leichte Verschiebung zu jüngeren Jahren bestätigen .

Cholelithiasis

Eine Steinangabe war bei 441 (88,2%) Patienten - bei 86 (79,6%) Männern und bei 355 (90,6%) Frauen - vermerkt .

Bei 62 (57,4%) Männern und bei 324 (82,7%) Frauen , insgesamt 386 mal (77,2%) , erfolgt die Angabe Chole - bzw. Cholecystolithiasis . Man kann wohl davon ausgehen, daß es sich bei dem Vermerk Cholelithiasis im allgemeinen um eine Cholecystolithiasis handelt und daß bei Vorliegen einer Choledocholithiasis auch von einer solchen gesprochen wird .

Bei 55 (11%) Patienten - 24 (22,2%) Männern und 31 (7,9%) Frauen - wird eine Choledocholithiasis beschrieben . Von den 441 (100%) Stein-Patienten hatten demnach 55 bzw. 12,5% eine Choledocholithiasis - bei den Männern 27,9% und bei den Frauen 8,7% .

EDER (45) stellte bei 1328 Operationen in 92,4% intra - operativ eine Cholecystolithiasis fest . HESS (74) be - richtet umgekehrt aber gleichsinnig von 10% steinfreien Cholecystitiden in seinem chirurgischen Material .

Mit 88,2% entsprach der Steinbefall in unserem operativem Untersuchungsgut vergleichbaren Angaben in der Literatur (26,28,45,52,65,74,103,104,151,164,172) .
Leider war uns auf Grund fehlender oder unvollständiger Angaben zum Einsendegut eine genauere Differenzierung und eine Herstellung von Korrelationen zwischen Anzahl und

Art der Steine und den dazugehörigen Gallenblasen- und Leberveränderungen nicht möglich .
Das Auftreten der Cholecystolithiasis bei 77,2 % entspricht etwa den Beobachtungen anderer Autoren (26,50). Auffallenderweise ist die Cholecystolithiasis mit nur 57,4% bei den Männern erheblich seltener zu finden als bei den Frauen mit 82,7% .

Eine Choledocholithiasis wird in der Literatur meist bei 0 - 40 % der Cholelithiasisfälle angegeben - u. a. in Abhängigkeit von Steinart und - größe , Lebensalter sowie akuten entzündlichen Veränderungen an der Gallenblase (26,65,117,123,151) . Nach EDER (45) sind in der Weltliteratur Werte zwischen 9,3 und 30 % , in dessen eigenem Untersuchungsgut von 12,1 % zu finden .
RITTER (151) berichtet von 20 % Choledocholithiasis bei Cholelithiasis, MARKHOFF (116) von 20 - 30 % und GROSSE (65) von 0 - 20 % . HESS (74) spricht von 25 % Choledochussteinen bei Cholecystektomien . ENCKE und Mitarbeiter (50) konnten unter 1202 Eingiffen an den extrahepatischen Gallenwegen in 18,5 % eine Choledocholithiasis und in 78,8 % eine Cholecystolithiasis finden. KNOBLAUCH (93) weiss von 10 % Choledocholithiasis bei Gallensteinträgern sowie von 25 % bei operierten Gallensteinträgern (69) zu berichten . MALCHOW (110) führt 15 % Choledocholithiasis bei Cholelithiasis an .

Amerikanische Untersucher (9,10) diagnostizierten bei Gallenwegs-Operationen in 7 - 16 % eine Choledocho - lithiasis . MATTER (121) findet das Gleiche bei 10 % .

Mit 11 % ,bzw. 12,5 % bei den Stein-Patienten, ist die Choledocholithiasis bei uns etwa gleich stark vertreten wie bei einigen anderen Untersuchern .
Auffallenderweise ist sie beim Mann mit 22,2 % bzw. 27,9% bei den Stein-Patienten etwa dreimal so oft entwickelt wie bei der Frau mit nur 7,9 % bzw. mit 8,7% bei den Frauen mit Steinen .

Empyem der Gallenblase

Ein Empyem der Gallenblase war bei 13 (2,6%) Patienten - 3 (2,8%) Männern und 10 (2,6%) Frauen - angegeben .

Diese Komplikation des Gallenblasenleidens, die bedroh - liche Ausmasse erreichen kann (26,69,74,103) fand ENCKE (50) bei 1202 Gallenwegseingriffen in 4,2% ; STEIN (171) unter 1524 Cholelithiasis-Fällen in 8,2% . GROSSE (65) diagnostiziert das Empyem in Abhängigkeit von der Stein - art in 0 - 2 % ; EDER (45) findet es bei 2,4 % .

Hydrops der Gallenblase

Eine weitere Komplikation des Gallenblasensteins ist der Hydrops der Gallenblase, der zumeist als sekundärer Hydrops nach Abklingen der entzündlichen Veränderungen aus der Empyem-Gallenblase hervorgegangen ist (7) .

Vermerkt war ein Hydrops bei 11 (2,2%) unserer Patienten - bei 2 (1,8%) Männern und bei 9 (2,3%) Frauen .

STEIN (172) nennt ihn bei 5,3% , ENCKE (50) bei 7,6% , GROSSE (65) bei 0 - 8 % , EDER (45) bei 4,4% . SCHEIDEGGER und Mitarbeiter (157) stellen einen Hydrops intraoperativ in 5,4 % bei 739 Cholecystektomien der Jahre 1971 - 1978 fest .

Das seltenere Auftreten von Empyem und Hydrops in unserem Untersuchungsgut ist sicherlich auf unvollständige Angaben auf unseren klinischen Einsende-Formularen zurückzuführen.

Cholangitis

Eine Cholangitis wurde vom Kliniker 14 mal (2,8%) - bei 3 (2,8%) Männern und bei 11 (2,8%) Frauen - diagnostiziert.

An Hand der untersuchten Leberbiopsien (s.u.) konnte jedoch nur bei 6 dieser 14 Patienten eine Cholangitis bestätigt werden und zwar bei 1 Mann und 2 Frauen in Form einer akuten und bei 3 Frauen als chronische intrahepatische Cholangitis.

III.A.

2.Histologische Befunde an 500 Gallenblasen (Tabelle 2)

" Aus morphologischer Sicht handelt es sich bei den Ent - zündungen der Gallenwege um die gleichen Vorgänge wie an anderen Schleimhäuten, modifiziert durch die Besonder - heiten der örtlichen Struktur . Es können akut beginnende von primär chronischen Cholecystitiden unterschieden werden, wobei erstere in chronische Verlaufsformen über - gehen können. Andererseits können chronische Entzündungs- prozesse von akuten Schüben überlagert werden. Dabei kann die Ausdehnung ganz unterschiedlich sein. " (26)

Aus Gründen der Übersichtlichkeit beschränken wir uns bei der histologischen Auswertung der Gallenblasenpräparate auf vier Hauptdiagnosen .

Gallenblasen ohne pathologischen Befund

Ohne einen pathologischen Befund waren die Gallenblasen - präparate von 8 (1,6%) Patienten - 1 (0,9%) Mann und 7 (1,8%) Frauen . 6 dieser 8 Patienten - 1 Mann und 5 Frau- en - hatten gleichzeitig eine Cholelithiasis .

Gallenblasen mit Narben ohne Entzündung

Als Hinweis auf eine bereits abgelaufene Cholecystitis ohne jetzt nachweisbare Zeichen einer Entzündung zeigten 245 (49,0%) Patienten - 39 (36,1%) Männer und 206 (52,5%)

Frauen - in unterschiedlichem Ausmasse Narben in der Wand ihrer Gallenblase .

Mässige bis kräftigere chronische Cholecystitis

Eine mässiggradige bis kräftigere chronische Cholecystitis wiesen 178 (35,6%) Patienten - 50 (46,3%) Männer und 128 (32,7%) Frauen - auf .
Unter ihnen befanden sich eine 62- und eine 80- jährige Frau , die bei gleichzeitiger Cholelithiasis zusätzlich noch an einem Adenocarcinom der Gallenblase erkrankt waren. Die Häufigkeit des Gallenblasen-Carcinoms im Gesamtkollektiv beträgt demnach 0,4% bzw. bei den 392 (100%) Frauen 0,5% .

Schwere chronische Cholecystitis mit akutem Rezidiv (ulcerierend, abscedierend oder phlegmonös)

Eine schwere chronische Cholecystitis mit einem akuten Rezidiv (ulcerierend, abscedierend oder phlegmonös) bestand bei 69 (13,8%) Patienten - bei 18 (16,7%) Männern und bei 51 (13,0%) Frauen (Abb.1) .

WANKE u. Mit. (186) ermitteln bei 654 Cholecystektomien wegen Cholecystitis/Cholelithiasis folgende Befunde : chronische Cholecystitis mit Vernarbung 88,4% , Cholecystitis mit Cholelithiasis 76,6% , chronische Cholecystitis/Pericholecystitis 37,8% . EDER (45) findet unter 1328 Gallenblasen in 13,1% eine akute und in 44,1% eine chronische Entzündung; SCHÜPBACH (165) unter 1100 Cholecystektomien neben Gallenblasen mit stärkeren chronischen entzündlichen Veränderungen

in 27,1% eine lediglich geringgradige chronische Chole - cystitis ohne Steinbefall und in 26,6% eine steinfreie Gallenblase ohne jeden pathologischen makroskopischen oder histologischen Befund .

Die chronische Cholecystitis ist mit 35,6% bei uns erheb - lich seltener als bei WANKE und Mitarbeitern (186) mit 88,4% und gleichfalls seltener als bei EDER (45) mit 44,1%. Mit 13,8% ist das schwere akute Rezidiv der chronischen Cholecystitis bei uns etwa gleich häufig wie bei EDER (45) die akute Gallenblasen-Entzündung .
Wahrscheinlich ist die Diskrepanz der o.g. Befunde auf Unterschiede in der Terminologie zurückzuführen . Auch definieren die genannten Autoren den Begriff "chronische Cholecystitis" nicht exakt . Wir sprechen - wie oben er - wähnt nur dann von der "chronischen Cholecystitis" wenn wirklich noch entzünliche Infiltrate vorhanden sind .
Man kann also auf eine oft großzügige Auslegung dieser Diagnose schliessen. Addiert man nämlich diejenigen unserer Fälle mit entzündlichen Veränderungen in der Gallenblase und die mit nur mehr Narben als Relikt einer früheren Ent - zündung,so erreichen wir mit 98,4% Gallenblasen mit einem pathologischen Befund einen Wert, der noch über dem von WANKE und Mitarbeitern (186) liegt .

Das Vorkommen von Narben ohne weitere Entzündungszeichen bei immerhin 49% unserer Patienten zeigt an , daß hier aus klinischer Sicht wohl im sog. Intervall - oder Spät -

stadium der chronischen Gallenblasenentzündung operiert wurde (19,26,41,51,103,106,127,129) .

Im Vergleich mit den 26,6% unauffälligen und steinfreien Gallenblasen im Operationsgut von SCHÜPBACH (165) darf man bei nur 1,6% (8 Patienten) mit histologisch un - auffälliger Gallenblase in unserem Kollektiv auf eine ausserordentlich sorgfältige Indikationsstellung der Cholecystektomie schliessen; zumal als bei 6 dieser 8 Patienten eine Cholelithiasis vorlag .

Das Gallenblasencarcinom gilt allgemein als die häufigste Geschwulst der extrahepatischen Gallenwege. Etwa 4,5 % der Todesfälle an malignen Tumoren werden ihm zur Last gelegt (26,33,77,135) . Nach CAROLI (32,33) wird es bei 1,2% der Gallenwegsoperationen gefunden. In etwa 60 bis 100 % sei es mit einer Cholelithiasis vergesellschaftet (32,33,40) . WANKE und Mitarbeiter stellten es unter ihren 654 Fällen in 3,1% fest (186) .

Für das erheblich seltenere Vorkommen dieses Carcinoms bei nur 2 unserer Patienten - bzw. in 0,4% - ist keine defi. - nierte Ursache erkennbar. Möglicherweise ist diese Diskrepanz jedoch Folge vermehrter Frühoperationen.

Cholesteatose

Eine Cholesteatose (Stippchengallenblase)(64,174) hatten 18 (3,6%) unserer Patienten entwickelt und zwar 2 (1,9%) Männer und 16 (4,1%) Frauen. Hierbei handelte es sich um

1 Mann und 15 Frauen mit Narben in der Gallenblase ohne Zeichen einer Entzündung, 1 Mann mit mässiggradiger chronischer Cholecystitis sowie um 1 Frau mit sonst unauffälliger Gallenblasenhistologie .

Einzelne Autoren (26,70) sehen die Cholesteatose als Vorstufe der Cholecystolithiasis an; andere messen ihr jedoch keinerlei Krankheitswert bei (7,91,190) . Nach KUNTZ (103) ist sie bei 4-40% der Gallenkranken zu finden. HAFTER und KNOBLAUCH (70) berichten von ihrem Auftreten bei 20% der resezierten Gallenblasen . WANKE und Mitarbeiter (186) ermitteln sie bei 5,4% ihrer Patienten .
Mit nur 3,6% erscheint die Stippchengallenblase bei uns also vergleichsweise selten vertreten, allerdings ist sie auch im Untersuchungsgut von WANKE und Mitarbeitern (186) nicht wesentlich häufiger.

Mukoide Anhangsdrüsen

Ein besonderes Augenmerk haben wir auf das Vorkommen von mukoiden Anhangsdrüsen in den 492 (100%) Gallenblasen mit einem pathologischen Befund gelegt. Normalerweise sind sie nur im Duktus Cysticus anzutreffen (26,70,75,103,185, 190) . In der übrigen Gallenblase hingegen stellen sie ein Charkteristikum der bereits abgeheilten wie auch der floriden chronischen Cholecystitis dar (15,40,77,91,142,185,190). Bei 303 (61,6%) Patienten - 57 (53,3%) Männern und 246 (63,9 %) Frauen - fanden wir diese Drüsen in der Gallenblasenwand.

Bei 170 (34,6%) Patienten - 39 (36,4%) Männern und 131 (34,0%) Frauen - waren sie in nur geringem Masse entwickelt; bei 133 (27,0%) Patienten - 18 (16,8%) Männern und 115 (29,9%) Frauen - waren sie jedoch reichlicher und hatten dann mitunter zusammen mit der chronischen Entzündung oder mit Resten derselben zu einer deutlichen Verdickung der Schleimhaut geführt (Abb.2 / Tab.3). Wir können also ihr Auftreten wie andere Autoren (7,15) auch als charakteristisch für eine bestehende oder vorausgegangene Cholecystitis ansehen. BÄSSLER (15) fand allerdings nur bei 28,5% Becherzellmetaplasien und bei 17,5% mukoide Drüsen in der Gallenblase entwickelt.

Ohne eine nähere Auswertung vorgenommen zu haben, konnten wir oftmals eine Becherzellmetaplasie sowie eine Vermehrung des intramuralen Fettgewebes bei gleichzeitiger Zunahme der Muskelfasern in chronisch entzündeten Gallenblasen feststellen und so die Beobachtungen anderer Autoren bestätigen (15,26,70,190).

III.A.3.

Histologische Befunde an 500 Leberbiopsien (Tab. 4)

a. Im wesentlichen normales Lebergewebe

In dieser Gruppe sind neben unauffälligen Präparaten solche mit relativ belanglosen patho-morphologischen Befunden eingereiht, wie geringe und mässige Lipofuscinablagerungen , einzelne verfettete Epithelien, seltene Einzelzellnekrosen und chirurgische Nekrosen (s.u.) .
Präparate mit einer stärkeren, über das normale hinausgehenden Lipofuscinablagerung sowie Präparate mit einem deutlich aktivierten glatten endoplasmatischen Retikulum (GER) sind hier jedoch nicht eingruppiert .

Im wesentlichen normales Lebergewebe konnten wir entsprechend bei 123 (24,6%) Patienten antreffen - bei 18 (16,7%) Männern und bei 105 (26,8%) Frauen .

KOURIAS und Mitarbeiter (98) , REIHER und Mitarbeiter (146) sowie WANKE und Mitarbeiter (186) fanden bei keinem ihrer Gallenpatienten eine normale Leberhistologie; STEIN (172) fand sie bei 9,1% , FLEISCHMANN (55) bei 11,4% , BOECKL(23) bei 23% , REICHMANN und Mitarbeiter (144,145) bei 26,7% , JORKE und Mitarbeiter (81) bei 26,7% und bei 36,7% (82) , EDER (45) bei 25,3% und KOZIEL (99) immerhin bei 48,4 % .

Das Vorkommen einer normalen Leberbiopsie liegt also bei uns mit 24,6% in einer ähnlichen Grössenordnung wie bei

einigen anderen Untersuchern (23,45,81,144,145) .
Auffallend ist das wesentlich seltenere Auftreten normaler Leberbiopsien bei nur 16,7% der Männer gegenüber 26,8 % bei den Frauen . Eine hinreichende Erklärung für dieses Verhalten ist nicht erkennbar .

b. Auffallende Veränderungen an Leberzellen

Chirurgische Nekrosen

Bei den mitunter nach längeren Oberbauchoperationen in der Leberbiopsie zu findenden, sogenannten chirurgischen Nekrosen handelt es sich um verstreute oder zentralvenennahe gehäuft vorkommende Einzelzellnekrosen, die von Leukocyten durchsetzt werden. Ihre Entstehung wird gelegentlich auf eine Hypoxie infolge von Kreislaufstörungen, lokalen Druck - wirkungen und Narkoseschäden zurückgeführt (85,96,97,125, 170,175) .
Derartige Nekrosen konnten wir 54 mal (10,8%) nachweisen und zwar bei 6 (5,6%) Männern und bei 48 (12,2%) Frauen . Sie waren ohne eine signifikante Häufung bei allen unserer chirurgischen Einsender vertreten .

Wie SUNZEL und ZETTERGREN (175) zeigen konnten , entwickeln sich diese Leberzellnekrosen mit Granulocyten - Infiltra - tionen in Abhängigkeit von der Operationsdauer . DUNLAP und Mitarbeiter (44) fanden sie in 11% der zu Beginn und in 34% der gegen Ende abdominaler Operationen entnommenen Leber - biopsien. KORB und Mitarbeiter (97) sahen sie in 27,7% bei

Laparotomien, allerdings nur dann, wenn 45 Minuten nach Operationsbeginn punktiert wurde. CHRISTOFFERSEN u. Mit. (35) fanden sie bei 1/3 bis 1/2 der Fälle zu einem späten Operationsstadium und führten ihr Auftreten merkwürdigerweise auf die Folge einer Anoxie zurück; ein Befund der durch keine der bisher vorliegenden Arbeiten gestützt wird. MATEER u. Mit. (120) stellten sie bei 15% der wegen Gallensteinen operierten Patienten fest. FALKMER und SJÖSTRÖM (53) dagegen sogar bei 26% der zu Beginn einer Gallenwegsoperation entnommenen Leberbiopsien .

Mit 10,8% sind chirurgische Nekrosen bei uns etwa gleich häufig wie bei DUNLAP und Mit. (44) in den zu Operationsbeginn entnommenen Biopsien; eine relativ frühe Biopsie ist demnach bei unseren Patienten möglich .

Ohne einen ersichtlichen Grund konnten wir ein mehr als doppelt so häufiges Auftreten von chirurgischen Nekrosen bei den Frauen mit 12,2% gegenüber den Männern mit nur 5,6% feststellen .

Lipofuscinablagerungen

Als hepatozelluläres Lipopigment begegnet uns das in Lysosomen eingeschlossene Lipofuscin lichtmikroskopisch zum einen als Alterspigment in Form relativ feiner,bräunlicher, bevorzugt läppchenzentral am Gallepol der Hepatocyten abgelagerter Granula und zum anderen bei der sogenannten Lipo - fuscinose - einer pathologischen Pigmentüberladung der

Leberzellen - in Form gröberer, intrazellulär diffuser verteilter bräunlicher Schollen in den zentralen sowie bei stärkerer Ausprägung auch in den weiter peripher gelegenen Läppchenzonen; dies ist dann als Folge eines kräftigen , länger währenden Analgetika - Gebrauches anzusehen (3,7,8, 13,21,26,30,92,140) .

Insgesamt fielen bei 277 (55,4%) unserer Patienten - bei 57 (52,8%) Männern und bei 220 (56,1%) Frauen - in mehr oder minder normalen oder darüber hinausgehenden Rahmen Lipofuscinablagerungen auf .

Eben erkennbar waren läppchenzentrale Lipofuscingranula bei 120 (24,0%) Patienten - bei 22 (20,4%) Männern und bei 98 (25%) Frauen .
Deutlichere , aber durchaus noch im Rahmen des Normalen nachweisbare Ablagerungen hatten 102 (20,4%) Patienten - 24 (22,2%) Männer und 78 (19,9%) Frauen .

Reichlichere, das normale Ausmaß überschreitende und als sicher pathologisch anzusehende Lipofuscinpigmentablage.- rungen wurden bei 55 (11,0%) Patienten - 11 (10,2%) Männern und 44 (11,2%) Frauen - beobachtet . Hierunter waren 1 Mann und 5 Frauen bei denen die Granula auch in der Intermediärzone und in periportal gelegenen Hepatocyten gefunden wurden.

Auffallend ist eine nahezu identische Häufigkeit normaler und pathologischer Lipofuscinablagerungen in den einzelnen Stärkegruppen bei Männern und bei Frauen .

In der Literatur sind nur wenige Berichte über Lipofuscin - ablagerungen im Lebergewebe insbesondere bei einem gleichzeitigen Gallenleiden verfügbar (30) .
BRODSTRUP und Mitarbeiter (30) stellten in einer Gruppe von 196 Patienten, die wegen eines Gallensteinleidens operiert wurden, bei den Patienten mit ansonsten normaler Leberhistologie einen höheren Pigmentgehalt fest .

Wir hingegen betrachten vermehrte Lipofuscinablagerungen als pathologisch und führen ihre Entstehung,wie oben bereits erwähnt, auf einen längerfristigen Arzneimittel - gebrauch zurück.
Untermauert wird diese These , wenn sich neben patholo - gisch vermehrten Lipofuscinablagerungen gleichzeitig eine Medikament - induzierte Aktivierung des glatten endo - plasmatischen Retikulums (GER) nachweisen lässt .

Aktivierung des glatten endoplasmatischen Retikulums (GER)

(Abb. 4 und 5)
Das glatte endoplasmatische Retikulum (GER) stellt ein dynamisches, d.h. in seiner Ausdehnung dem jeweiligen Funktionszustand der Zelle angepasstes, intracytoplasmatisches Membransystem dar (16,84,156) .

Einerseits dient es dem intracellulären Transport, andererseits sind seine Membranen Träger zahlreicher Enzyme des Intermediär - Stoffwechsels und damit der Ort der viel diskutierten Biotransformation (3,4,7,140) .

Elektronenoptisch lassen sich - entsprechend unterschiedlicher enzymatischer und funktioneller Aktivitäten - meist eine netzig tubuläre und eine vesikuläre Form unterscheiden (4,38,43,61,134) . Ein vermehrtes Angebot an umzusetzenden Substraten führt zu einer sog. agranulo-retikulären Hypertrophie, wie sie zuerst unter der Einnahme von Barbituraten bekannt wurde (147) . Aber auch bei vielen anderen Drogen konnte eine Zunahme des GER und zwar besonders seines vesikulären Typs beobachtet werden (3,54,60, 76,88,89,90,148,149,173) . Insbesondere bei längerem Abusus von Sedativa und von Analgetica ist sie sehr deutlich ausgeprägt und kann dann auch lichtmikroskopisch sichtbar werden. Als artefiziell verändertes , charakteristisches lichtmikroskopisches Äquivalent findet man in diesen Fällen oft ein feinwabig-strukturiertes Cytoplasma , ganz besonders in den läppchenzentralen Leberepithelien (4,90,139) . Dieses Äquivalent einer Aktivierung des GER konnten wir recht deutlich bei 21 bzw. 4,2% unserer 500 Cholecystektomie - Patienten feststellen - bei 3 (2,8%) Männern und bei 18 (4,6 %) Frauen .

Obgleich über das zahlenmässige Auftreten eines deutlich aktivierten glatten endoplasmatischen Retikulums (GER) bei

Gallenkranken bisher keine Mitteilungen verfügbar sind , erscheint der Prozentsatz von 4,2 doch recht hoch . Er ist sicherlich weit höher als in einem durchschnittlichen internistischen Krankengut.

Von diesen 21 (4,2%) Patienten - 3 Männern und 18 Frauen - hatten 19 - 3 Männer und 16 Frauen - gleichzeitig mehr oder minder starke Lipofuscinablagerungen. Bei 11 (2,2%) dieser Patienten - 3 Männern und 8 Frauen - waren die Ablagerungen sicher pathologisch vermehrt .

Umgekehrt hatten von den 55 (100%) Patienten - 11 (100%) Männern und 44 (100%) Frauen - mit pathologischen Lipo - fuscinablagerungen 11 (20,0%) Patienten - 3 (27,3%) der Männer und 8 (18,2%) der Frauen - eine lichtmikroskopisch deutlich nachweisbare Aktivierung des GER , die sicher eine Arzneimittelfolge darstellt .

Leberzellverfettung

Als Folge einer Stoffwechselstörung kann es zu einer lichtmikroskopisch nachweisbaren Ablagerung unterschiedlich grosser Fetttropfen in zahlreichen Leberzellen kommen (26, 176) . Dabei handelt es sich um ein histologisch faßbares Zustandsbild eines stufenlosen kontinuierlichen Prozesse , dessen Quantifizierung recht problematisch, aber trotzdem notwendig ist (26,57,132) .

Um ein klares Bild zu erhalten , erschien es uns ratsam zwischen einer groß- bis mittelgroßtropfigen (grobtropfigen)

und einer feintropfigen Leberepithelverfettung zu unterscheiden .

Grobtropfige Leberzellverfettung

Wir verwandten folgende Einteilung der grobtropfigen Verfettung (132,176,177,178,179) :

- Mässige Verfettung: verstreutzellige, disseminierte grobtropfige Epithelverfettung
- Deutliche Verfettung: herdförmige oder zonale grobtropfige Verfettung grösserer Gruppen von Leberepithelien
- Kräftige Verfettung: diffuse grobtropfige Verfettung nahezu aller Hepatocyten

Das Vorkommen einzelner verfetteter Leberzellen im Acinus wurde nicht gesondert vermerkt, da es sich hierbei morphologisch wie auch klinisch um einen belanglosen Befund handelt .

Entsprechend obiger Einteilung zeigten 66 (13,2%) Patienten - 19 (17,6%) Männer und 47 (12%) Frauen - eine mässige Verfettung.
Eine deutliche Verfettung wiesen 46 (9,2%) Patienten auf - 8 (7,4%) Männer und 38 (9,7%) Frauen .
Eine kräfige Verfettung lag bei 25 (5,0%) Patienten vor -bei 3 (2,8%) Männern und bei 22 (5,6%) Frauen .

Als besonderes Muster einer Parenchymschädigung der Leber konnte demnach eine unterschiedlich stark entwickelte grobtöpfige Epithelverfettung bei insgesamt 137 (27,4%) Patienten nachgewiesen werden - bei 30 (27,8%) Männern und bei 107 (27,3%) Frauen .

KOZIEL u. Mit. (99) fanden bei 1284 während einer Cholecystektomie gewonnenen Leberbiopsien in 34,5% einen variablen Grad einer Steatose. STEIN (172) konnte bei 50,9 % eine Leberzellverfettung diagnostizieren , REICHMANN und Mitarbeiter (144,145) bei 19,6 und bei 20 % , JORKE u. M. (81) ebenfalls bei 20 % , FLEISCHMANN (55) bei 43,8 % , WANKE u. Mit. (186) bei 23,2% , EDER (45) bei 31,2 % , BOLCK u. Mit. (26) bei 44% . REIHER u. Mit. (146) stellten bei 84% der Patienten mit einem negativen präoperativen Cholecystogramm eine Verfettung fest .
THALER (179) berichtet von 26,5% Fettlebern unter 10970 nur bioptisch untersuchten Patienten . BOLCK u. Mit. (26) ermittelten an Hand einer Zusammenstellung der Angaben mehrerer Autoren bei einem allgemein - klinischen Krankengut von 25500 Patienten bei 20,6% Fettlebern . HESS (74) spricht von 50 % Leberzellverfettung bei Cholecystolithiasis-Patienten .

Da es sich - wie oben erwähnt - bei der Verfettung um einen kontinuierlichen, durchaus reversiblen Prozeß handelt, dessen augenblickliche Quantifizierung oft sehr schwierig

und mit einigen nomenklatorischen Problemen behaftet ist (26) , sind die stark schwankenden Häufigkeitsangaben in der Literatur bei mitunter verschieden strukturierten Kollektiven nur allzu verständlich.

Mit 27,4% ist eine Leberzellverfettung bei uns deutlich vermehrt anzutreffen im Vergleich mit einem allgemein - klinischen Patientengut; andererseits liegt der Wert durchaus im Rahmen vergleichbarer Untersuchungen bei Gallenpatienten .

Eine von einzelnen Untersuchern hervorgehobene deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts konnten wir nicht bestätigen. Epithelverfettungen waren bei Männern mit 27,8% gegenüber den Frauen mit 27,3% nahezu gleich häufig vertreten.

Feintropfige Leberzellverfettung

33 (6,6%) unserer Cholecystektomie-Patienten liessen eine feintropfige Leberepithelverfettung unterschiedlichen Grades und wechselnder Lokalisation erkennen - es handelte sich dabei um 5 (4,6%) Männer und um 28 (7,1%) Frauen .

Alkoholtoxische Leberschädigung

Der steigende Alkohol-Abusus in unseren westlichen Indu - striestaaten ist allgemein bekannt (53a). Nach EISENBURG (47) sind 2-3% unserer Bundesbevölkerung "alkoholkrank" .

Frauen sollen dabei heutzutage bereits einen Anteil von 20 % erreicht haben .

Mehrere, durch einen längeren Alkohol-abusus bedingte Lebergewebsveränderungen sind uns bekannt ; wohl am längsten eine relativ frühzeitig einsetzende Leberzell - verfettung (5,47) . Sie wird unter anderem auf eine alkohol-induzierte Mitochondrienläsion zurückgeführt . Die Leistungsschwäche der geschädigten Mitochondrien kann sich auch in ihrer Schwellung und Vermehrung äussern . Als lichtmikroskopisches Korrelat findet man dann in den inneren Läppchenabschnitten mitunter eine sogenannte körnige Schwellung, die als nahezu pathognomonisch für einen Alkoholschaden gilt; insbesondere dann, wenn gleichzeitig kugelige Riesenmitochondrien vorkommen . Letztere imponieren gelegentlich als leuchtend eosinrote Tropfen .

Häufig ist auch eine Sternzellsiderose. Tritt sie neben eine Leberverfettung, so bestärkt sie den Verdacht auf deren alkoholische Genese. Weniger charkteristisch ist dagegen eine periphere Epithelsiderose .

Als weiteren wichtigen Hinweis kann man-ganz besonders bei gleichzeitiger feinkörniger Schwellung - als Ausdruck einer Gallenausscheidungsstörung eine deutliche pericanaliculäre Basophilie und eine toxische Cholestase finden . Letztere meist in Form einzelner intracellulärer Galletropfen, sel - tener als Gallethromben - wie z.B. beim sog.Zieve-Syndrom .

Kennzeichnend und diagnostisch absolut verlässlich für einen schweren Alkoholschaden ist ein deutlicher läppchen - zentraler Epithelzellhydrops . Dabei handelt es sich um den Ausdruck einer starken Erweiterung der glatten endo - plasmatischen Zysternen (GER) mit einer gleichzeitigen Reduktion des rauhen endoplasmatischen Retikulums (RER) . In diesen stark aufgetriebenen hydropischen Zellen findet man mitunter geweihartig verzweigte, homogene Gebilde, die als alkoholisches Hyalin oder als Mallory-bodies bezeichnet werden und bei läppchenzentraler Lage als nahezu pathognomonisch für einen chronischen Alkoholgenuß in überhöhtem Masse gelten . Toxischen Ursprunges sind auch Einzelzell - nekrosen . Insbesondere die hydropischen Zellen neigen zum Untergang und werden dann charakteristischerweise von polymorphkernigen Leukocyten abgeräumt. Wenn die benachbarten, ebenfalls geschädigten Zellen nicht mehr zu einer Regeneration befähigt sind, entsteht eine feinfaserige, sogenannte hyaline zentrale Sklerose .

Bei ausreichend langer und ergiebiger Exposition führt der Alkoholschaden (s.u.) über eine charakteristische zentrale und periphere Bindegewebsvermehrung mit einem zunehmenden Umbau der normalen Läppchenarchitektur schliesslich zur alkoholischen Leberzirrhose (2,5,21,47,67,84,122,192) .

Immerhin hatten 34 (6,8%) unserer Patienten - 8 (7,4%) Männer und 26 (6,6%) Frauen - den Alkoholgenuß vor der Operation noch so intensiv betrieben, daß die dadurch hervorgerufenen Leberparenchymschäden auf Grund der oben genannten Charakteristika noch eindeutig auf den Alkohol zu beziehen waren.
Bei 20 (4,0%) dieser Patienten - 6 (5,6%) Männern und 14 (3,6%) Frauen - waren die Schäden mässigeren Grades; bei 14 (2,8%) - 2 (1,9%) Männern und 12 (3,1%) Frauen- waren die hervorgerufenen Schäden , insbesondere durch den Nachweis eines Zellhydrops oder von alkoholischem Hyalin, als schwergradig zu erkennen .

Auffallend war, daß die Alkoholschäden bei beiden Ge - schlechtern etwa gleich häufig vertreten waren; aller - dings überwogen bei den Frauen die schweren Schädigungen mit 3,1% gegenüber nur 1,9% bei den Männern. Letzteres hängt wohl mit einer vermehrten Empfindlichkeit der Frau gegenüber dem Alkohol zusammen (53a)

Ohne einen genaueren Zahlenvergleich anzustellen, erscheint uns der prozentuale Anteil der alkohol-bedingten Leber - schäden vergleichsweise nicht sehr hoch (47,53a,130,192) ; die Vermutung liegt nahe, daß der Alkoholkonsum wegen einer Gallenblasenerkrankung reduziert wurde .

Glykogenhaltige Leberzellkerne

Bei den glykogenhaltigen Zellkernen - auch Glykogenkerne oder Lochkerne genannt - handelt es sich um Zellkerne mit dichtem, randständig gelagertem Chromatin, das ein "scheinbar leeres Inneres" umgiebt (1,4) . Ihr Vorkommen und ihr Gehalt an Glykogen waren bereits Paul EHRLICH (46) im Jahre 1883 aufgefallen .

KEMMER (86) untersuchte die Häufigkeit von Lochkernen an Hand von 625 Biopsien lebergesunder und leberkranker Patienten . Er fand bei Diabetikern signifikant häufiger Lochkerne als bei Nicht-Diabetikern .

Wenige Lochkerne gelten als belangloser Befund. Ihr reichliches Vorkommen in der Läppchenperipherie wird als wichtiger Hinweis auf einen Diabetes mellitus oder zumindest auf eine diabetische Stoffwechsellage verstanden (18,20,24, 26,37,39,79,140,169,193) .

In Kombination mit einer grobtropfigen Leberepithelverfettung werden sie als nahezu pathognomonisch für einen Diabetes mellitus gewertet und verlangen dann vom Kliniker weitergehende diagnostische Maßnahmen (26,126,140,160) .

Zur Entwicklung von reichlich läppchenperipheren Glykogenkernen in Hepatocyten war es bei 66 (13,2%) unserer Patienten gekommen - bei 7 (6,5%) Männern und bei 59 (15,1%) Frauen. Diese Patienten waren alle in einem höheren Lebensalter .

Die Neigung von Diabetes - Patienten zu Leber- und Gallenleiden ist schon lange bekannt (24,26,27,39,107,126,158) . GROSSE u. Mitarbeiter (66) geben in einer tabellarischen Zusammenstellung der Ergebnisse mehrerer Untersucher bei 2000 Cholecystektomie-Patienten eine Diabetesfrequenz von 4,8-23,5% an . SCHMAUSS (161) berichtet von 11% Diabetikern bei seinen Gallenwegsoperationen, REICHMANN u. Mit. (145) nennen 3,2% Diabetiker.
Nach HESS (74) sind 5-8% aller Steinkranken Diabetiker. Verschiedene Definitionen des Diabetes mellitus führen auch zu differenten Häufigkeitsangaben in der Literatur (39).

WANKE und Mitarbeiter (186) fanden unter ihren 401 Chole - cystektomie-Fällen bei 6% Glykogenkerne .

Demgegenüber konnten wir immerhin bei 13,2% der Patienten in reichlichem Ausmasse Glykogenkerne feststellen . Wertet man ihr Vorkommen als einen bedeutsamen Hinweis auf eine diabetische Stoffwechsellage, so würde ihre Häufigkeit gut mit derjenigen der Diabetes-Patienten im vergleichbaren Krankengut von SCHMAUSS (161) übereinstimmen .

Bemerkenswert bleibt noch , daß reichlich Glykogenkerne bei 15,1% der Frauen und nur bei 6,5% der Männer auftraten.

Cholestase

Kliniker und Pathologen verwenden den Begriff Cholestase in teilweise recht unterschiedlicher Bedeutung (7,26,49,101, 136,137,138) . Wir verstehen unter einer Cholestase das morphologische Bild intra- und extracellulärer Gallenab.- lagerungen (139) . Zahlreiche Ursachen - intra - und extra- hepatischer Natur, mechanische und nichtmechanische - kön- nen zur Cholestase mit intracellulären Gallentropfen und intracanaliculären Gallenthromben führen (3,7,91,101) . Diese hepato-morphologische Grundreaktion ist Ausdruck der beeinträchtigten Ausscheidungsfähigkeit der Leberzelle(4). Eine morphologisch-bioptische Differenzierung zwischen intra- und extrahepatischer Cholestase ist mitunter nicht mit voller Sicherheit möglich (26,138) .

Unabhängig von der Ursache werden anfangs die zentralen Läppchenareale von den Ablagerungen bevorzugt . Bei einer anhaltenden Schädigung treten auch die weiter peripher ge- legenen Läppchenanteile hinzu . Die abnorm zusammengesetzte und in den intrahepatischen Gallengängen teilweise reab - sorbierte Galle führt mitunter zu einer Schädigung der Gangepithelien. Proliferation der Gänge und eine zunehmende periduktale Fibrosierung können die Folge sein (26,39) .

Eine Cholestase unterschiedlichen Ausmasses war bei 103 (20,6%) unserer Patienten erkennbar - bei 44 (40,7%)Männern und bei 59 (15,1%) Frauen. Bei 71 (14,2%) Patienten - 26 (24,1%) Männern und 45 (11,5%) Frauen - war sie deutlich ,

bei 32 (6,4%) - 18 (16,7%) Männern und 14 (3,6%) Frauen - hatte die Cholestase stärkere Ausmasse erreicht . In allen untersuchten Fällen war die Cholestase extrahepatischen Ursprunges .

Eigenartigerweise ist die Cholestase insgesamt, wie auch in den einzelnen Stärkegruppen bei Männern etwa 2,7 mal häufiger anzutreffen als bei den Frauen . Dieser Umstand ist sicherlich auf eine etwa 2,8 mal häufigere Choledocholithiasis beim Mann zurückzuführen (s.o.) .

JORKE u. Mitarbeiter (81) berichten von einem Ikterus bei unter 3,7% ihrer Patienten, REIHER u. Mit. bei 18% . STEIN (172) von einer Cholestase bei 21,6% , BOECKL (23) bei 7,7%, BOLCK u. Mitarbeiter (26) bei 5 % , WANKE u.Mit. (186) bei 8,2% , EDER (45) bei 11,6%, HESS (74) bei 23% bei Gallen - wegs- bzw. Gallensteinerkrankungen .

Mit durchschnittlich 20,6% ist eine histologisch nachweis - bare Cholestase bei uns etwa eben so oft vertreten wie in der vergleichbaren Untersuchung von STEIN (171) .

c. Übergeordnete Krankheitsbilder

Intrahepatische Cholangitis (Abb.3)

Bei den intrahepatischen Cholangitiden stehen entzündliche Reaktionen an den Gallengängen im Mittelpunkt (6,7,26,101, 140) . Hinsichtlich Ursache, klinischem und zeitlichem Verlauf sowie morphologischem Bild werden mehrere Formen unterschieden (26,101,160) . Die Nomenklatur der Cholangitiden wird nicht selten unterschiedlich gehandhabt (6,26,56, 94,111,112,113,160,166,167) .

Wir unterscheiden zwischen einer akuten Cholangitis mit neutrophilen Zellinfiltraten in der Wand oder der Umgebung der oft auch erweiterten ductus und ductuli in ödematös aufgelockerten Portalfeldern sowie einer chronischen Cholangitis , bei der eine pericholangische Fibrose, Ductulus-Proliferate und vermehrt rundzellige Infiltrate in den Vordergrund treten (26,160) .

Ist es nach einer länger währenden chronischen Cholangitis zur Rückbildung der entzündlichen Infiltrate gekommen, so kann als sicheres Zeichen der vorausgegangenen Gangentzündung noch eine periductuläre portale Fibrose erkennbar bleiben; die zirkulär angeordneten , häufig stärker hyalinisierten Kollagenfasern lassen dann die betroffenen intrahepatischen Gallengänge besonders deutlich hervortreten .

Meist ist die Ursache dieser cholestatisch-cholangitischen Fibrose in einem unvollständigen Gangverschluß mit rezidivierenden ascendierenden Infektionen zu suchen; kann sie - was jedoch heutzutage relativ selten der Fall ist- nicht rechtzeitig beseitigt werden, erfolgt der kontinuierliche Übergang in das zirrhotische Stadium (6,7). Diese sogenannte sekundär biliäre Leberzirrhose ist terminal durch einen echten insulären Umbau mit einem Schwund der anfänglichen Gallengangswucherungen charakterisiert.

Eine akute Cholangitis bestand bei 51 (10,2%) unserer Patienten, bei 20 (18,5%) Männern und bei 31 (7,9%)Frauen; eine chronische Cholangitis bei 32 (6,4%) Patienten , bei 8 (7,4%) Männern und 24 (6,1%) Frauen .
Somit lag eine akute oder eine chronische Cholangitis insgesamt bei 83 (16,6%) Patienten vor, bei 28 (25,9%)Männern und bei 55 (14,0%) Frauen .

Auf Grund der beschriebenen morphologischen Merkmale konnte eine portale Fibrose bei 39 (7,8%) Patienten - 12 (11,1%) Männern und 27 (6,9%) Frauen - als sicher biliär ausgelöst angesehen werden .

Bei 1 (0,2%) Patientin war es bereits zur Entwicklung einer sekundär biliären Leberzirrhose gekommen .

Fasst man die genannten biliär bedingten Leberveränderungen - akute und chronische Cholangitis, cholangitische Fibrose und sekundär biliäre Zirrhose - zusammen, so sind bei insgesamt 123 (24,6%) Patienten - 40 (37%) Männern und 83 (21,2%) Frauen - durch ein Gallenwegsleiden verursachte Leberveränderungen entwickelt (Tab. 8) .

Entzündliche gangbezogene Veränderungen stellte EDER (45) in 22% der Biopsien fest, REICHMANN u.Mit. (144,145) in 14,3 % und in 14,6% , FLEISCHMANN (55) in 17% und von JORKE u.Mit. (81) in 14,6% . REIHER u. Mit. (146) berichten von einer akuten Cholangitis bei 14% und von einer chronisch rezidivierenden Cholangitis bei 8% ; BOLCK u. Mit. (26) von 1% bei akuter , 7% bei subakuter und 17% bei chronischer Cholangitis ; STEIN (172) von intrahepatischer Pericholangitis bei 5,9% ; WANKE und Mitarbeiter (186) von Cholangitis/Pericholangitis bei 60,3% , von Pericholangitis/Pericholangiolitis bei 41,1% , von chronischer Cholangitis mit Induration bei 8,5% und von Cholangiohepatitis bei 3,2% ihrer 401 untersuchten Fälle (307 Frauen und 94 Männer) .

Die Begriffe Cholangiolitis/Pericholangiolitis und besonders der Begriff Cholangiohepatitis werden in der Literatur nicht immer einheitlich verwendet. Unter einer Cholangiohepatitis verstanden einzelne Autoren (131,153) eine cholangitische Fibrose mit Zellinfiltraten , die unter Faserbildung ins

Leberparenchym vordringen . Der Ausdruck wird heutzutage nur noch selten verwandt, meist wird er sogar abgelehnt (131,153) .

Mit 16,6% ist die Cholangitis bei uns fast ebenso häufig vertreten wie bei den meisten anderen Untersuchern . Wie REIHER u. Mit. (146) konnten wir dabei mit 10,2 % öfter eine akute Chalangitis diagnostizieren und nur bei 6,4% deren chronische Verlaufsform .

Eine cholangitische Fibrose fand PETZOLD (131) bei 72 seiner 82 Patienten mit chronischer Cholecystitis . BOLCK u. Mit. (26) diagnostizierten unter 8549 Leber - biopsien bei etwa 7,8% einen Zustand nach Cholangitis .

Mit 7,8% ist demnach die cholangitische Fibrose bei uns gleich stark vertreten wie im unausgewählten Biopsie - material von BOLCK u. Mitarbeitern (26) . Sie ist jedoch erheblich seltener als bei den Patienten mit chronischer GallenblasenentzÜndung von PETZOLD (131) .

Ebenso wie bei der Choledocholithiasis fällt auch bei der Cholangitis und der Cholangitischen Fibrose ein ganz erhebliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes um etwa das Doppelte gegenüber der Frau auf.

WANKE u. Mit. (186) fanden bei 6,7% ihrer Patienten eine cholangiolitische Zirrhose, STEIN (172) bei 3,3% eine

biliäre Leberzirrhose; JORKE und HARTMANN (81) bei 2,6 % sekundär biliäre und septale Zirrhosen ; REICHMANN u. M. (144,145) bei 2,6 % sekundär biliäre und septale Zirrhosen sowie bei (144) einer weiteren Untersuchung bei 1,2 % septale und postnekrotische und bei 1,2% biliäre Zirrhosen. FLEISCHMANN (55) ermittelte eine septale oder biliäre Zirrhose bei 1,4% .

Mit nur 1 Fall (0,2%) ist die sekundär biliäre Leber - zirrhose bei uns vergleichsweise sehr selten vertreten.

Es muß allerdings gesagt werden, daß bei einigen Autoren die Definition der Zirrhose i.a. recht wage ist . Wir sprechen erst dann von einer Leberzirrhose, wenn wirklich ein Umbau der Läppchenarchitektonik vorhanden ist !

Chronische destruierende nicht - eitrige Cholangitis

Bei der chronischen destruierenden intrahepatischen Chol - angitis handelt es sich um ein eigenständiges Krankheits - bild . Morphologisch kann man es in vier aufeinanderfolgende, recht charkteristische Stadien einteilen. Das vierte Stadium stellt dann schliesslich die eigentliche sogenannte primär biliäre Zirrhose (PBZ) dar (6) .
Das Leiden bevorzugt Frauen in der Menopause und ist u. a. meist durch bestimmte Labor - Parameter ausgezeichnet (6,18, 31,109,118,152,162,181) .

Dieses allgemein seltene Krankheitsbild (162) konnten wir bei einem Patienten (0,2%) , einer 64 Jahre alten Frau, ermitteln.. Entsprechend dem ersten Krankheitsstadium zeigte das Leberpunktat noch eine floride Gangschädigung mit vorwiegend lymphocytären Infiltraten in den verbreiterten Periportalfeldern. Auch ein epitheloidzelliges Granulom hatte sich entwickelt.
Die Patientin war gleichzeitig an einer chronischen Cholecystitis bei Cholelithiasis erkrankt .

Hepatitis, Hepatitische Leberzirrhose

Das Bild einer Virushepatitis boten 5 (1,0%) Patienten , 2 (1,9%) Männer und 3 (0,8%) Frauen . Bei 1 Mann und bei 1 Frau als chronisch aggressive , bei 2 Frauen als chronisch persistierende Hepatitis . Bei einem Mann konnte nur eine schwere Virushepatitis diagnostiziert und als Folge des zu spärlichen Einsendematerials nicht näher klassifiziert werden.
4 der Hepatitis-Patienten (1 Mann, 3 Frauen) hatten gleichzeitig eine Cholelithiasis (26,82) .

Eine durch einen Läppchenumbau charkterisierte und ein - deutig auf eine Hepatitis zurückzuführende Leberzirrhose boten 3 Männer (0,6% , bzw. 2,8% der Männer) .

Während JORKE u. Mit. (81) bei 7,1% eine Hepatitis , REICHMANN u. Mit. (144) bei 7,7% eine interstitielle Hepatitis , STEIN (172) bei 2,9% eine Hepatitis und EDER (45) bei 0,2% eine subakute Hepatitis diagnostizierten , berichten REIHER u. Mit. (146) sowie WANKE u. Mit. (186) von keinem einzigen Hepatitis - Fall unter ihren Gallenblasen-Patienten .

Allerdings werden Hepatitiden ganz unterschiedlich definiert . Bei uns handelte es sich ausschliesslich um sogenannte Virus - Hepatitiden . Mit 1 % sind sie nicht sonderlich häufig vertreten .

STEIN (172) sowie WANKE u. Mit. (186) berichten von keinen auf eine Hepatitis zurückzuführenden Leber - zirrhosen . Aus den bereits oben (Seite 37 und 38) dargestellten Angaben der Zirrhose-Häufigkeit bei einigen Autoren geht leider nicht exakt der hepatitisbedingte % - Satz hervor . Mit 0,6 % ist eine hepatitische Leberzirrhose bei uns zwar relativ selten , aber doch häufiger als bei einzelnen anderen Autoren (172,186) .

Milchglaszellen (HB_sAG Träger)

Wie bereits oben (Seite 22) erwähnt, kennt man beim Menschen zwei verschiedene Erscheinungsbilder einer sog. agranuloretikulären Hypertrophie. Die bei elekronen - mikroskopischer Betrachtung mehr netzig tubuläre Form

manifestiert sich lichtmikroskopisch als ein nahezu feinkörnig homogenes Zellareal, das bei stärkerer Entwicklung fast die ganze Zelle einnehmen kann . Man spricht dann auch von sogenannten Milchglaszellen (3,4,7,140) .
Es handelt sich dabei um ein lichtoptisches Äquivalent der langgestreckten, tubulären Cysternen, in denen die Hüll - substanz des Hepatitis Virus B (HB_S - AG) abgelagert ist (4,7,11,22,143) .
Dieses HB_S - AG konnte bei einem hohen Prozentsatz klinisch gesunder Antigenträger und auch bei manchen persistierenden oder progredienten Hepatitiden nachgewiesen werden (4,11, 22,143,191) . Bisweilen sind von diesen Veränderungen nur einzelne, manches Mal aber auch unterschiedlich große Gruppen beieinanderliegender Zellen betroffen .

Trotz sorgfältiger und systematischer Suche konnten bei unseren Patienten in keinem Fall derartige Milchglaszellen gefunden werden .

Hieraus kann man den Schluß ziehen, daß Patienten mit HB_S - AG in den Hepatocyten offensichtlich nicht vermehrt zu Gallenwegserkrankungen neigen .

Alkoholtoxische portale Leberfibrose und Leberzirrhose

Anhand einer recht charakteristischen Bindegewebsvermehrung und einiger der auf Seite 27 und 28 bereits erwähnten zellulären, alkoholtoxisch bedingten Veränderungen konnte bei 14 (2,8%) unserer Patienten - 5 (4,6%) Männern und 9 (2,3%) Frauen - eine portale Fibrose auf den Alkohol-

Abusus zurückgeführt werden.

Bei weiteren 6 (1,2%) Patienten - 1 Mann (0,3%) und 5 (1,3%) Frauen - sprachen morphologische Merkmale ebenfalls für einen chronischen Alkohol-Abusus als Initiator einer Leberzirrhose .

Leider machen die anderen bereits zitierten Untersucher keine Angaben über Schäden, die auf den Alkohol zu be - ziehen sind. Jedoch erscheint bei uns der Anteil der Fibrosen und insbesondere derjenige der Zirrhosen, die eindeutig auf eine Alkoholschädigung zurückzuführen sind, unter den ätiologisch klaren Fibrosen und Zirrhosen im Gesamt-Untersuchungsgut recht hoch, was aus der folgenden Zusammenstellung zu ersehen ist .

Fibrosen insgesamt

Als Relikt vielfacher Leberschädigungen ohne nachfolgende restitutio ad integrum kann man am Ort des Schadens eine Fibrose in Form einer absoluten oder einer relativen Bindegewebsvermehrung antreffen (26,139) . Auf Grund der Lokalisation unterscheidet man zwischen zentralen und portalen Fibrosen . Von nosologischem Interesse sind die alkoholische , die hepatitische , die cardiale und die biliäre Fibrose .

Wir konnten eine portale Fibrose bei 134 (26,8%) Patienten - 31 (28,7%) Männern und 103 (26,3%) Frauen - feststellen.

Bei 81 (16,2%) Patienten - 14 (13%) Männern und 67 (17,1%) Frauen - war in Bezug auf die Ätiologie keine sichere Einordnung der Fibrose möglich . Auf Grund morphologischer Merkmale konnte jedoch - wie oben angeführt - bei 39 (7,8 %) Patienten - 12 (11,1%) Männern und 27 (6,9%) Frauen - die Fibrose als sicher biliär bedingt bzw. als cholangitisch bezeichnet werden . Bei weiteren 14 (2,8%) Patienten - 5 (4,6%) Männern und 9 (2,3%) Frauen - war die Fibrose eindeutig dem Alkohol anzulasten .

Von einer portalen Fibrose bei Gallenwegserkrankungen berichten FALKMER u. Mit. (53) sowie BATTY u. Mit. (17) in etwa 3,8% der Fälle . STEIN (172) fand unter seinen 1524 wegen eines Gallensteinleidens operierten Patienten in 24,2% eine periportale Fibrose . PETZOLD (131) ermittelt - wie oben bereits angeführt - unter seinen 82 Cholecystitis - Patienten bei 72 eine cholangitische Fibrose ; BOLCK u. Mit. (26) finden sie in 7,8% unter 8549 Leberbiopsien .

Mit insgesamt 26,8 % ist die portale Fibrose bei uns nur wenig stärker vertreten als im vergleichbaren Untersuchungsgut von STEIN (172) , aber erheblich stärker als bei FALKMER u. Mit. und bei BATTY u. Mit. (17) .

Zirrhosen insgesamt

Eine durch einen Läppchenumbau charkterisierte Leberzirrhose war bei 14 (2,8%) unserer Patienten - 6 (5,6%) Männern und

8 (2,0%) Frauen - entwickelt (6,180) . Bei 3 (0,6%) Patienten (Männer) war eine Hepatitis die Ursache , bei 1 (0,2%) Patienten (Frau) war sie als sog. sekundär biliäre Zirrhose Folge eines chronischen Gallengangleidens und bei 6 (1,2%) Patienten - 1 Mann und 5 Frauen - war der Alkohol Auslöser der Zirrhose . Bei weiteren 4 (0,8%) Patienten - 2 Männern und 2 Frauen - konnte die Ätiologie nicht gesichert werden.

Auffallend ist dabei der hohe Anteil der Alkohol-Zirrhosen.

Zirrhosen unterschiedlicher Ätiologie oder ohne nähere Angaben werden von EDER (45) in 1,9% , von FLEISCHMANN (55) in 1,4% , von REICHMANN u. Mit. (144,145) in 2,4 und 2,6 %, von JORKE und HARTMANN (81) ebenfalls in 2,6% , von STEIN (172) in 3,3% und von WANKE u. Mit. (186) in 6,7% er - mittelt .

Mit insgesamt 2,8% sind Zirrhosen bei uns im vergleichbaren Rahmen wie bei anderen Untersuchern vertreten .

Erwähnenswert scheint, daß 10 (71,4%) unserer 14 (100%) Zirrhose-Patienten eine Cholelithiasis hatten .
Bzw. von den 13 (100%) Patienten mit einer nicht-biliären Leberzirrhose hatten 9 (69,2%) eine Steinangabe .

Varia

Bei der Sarkoidose (M.Boeck) kommt es häufig zur Mitbeteiligung der Leber, einigen Autoren zufolge sogar in bis zu 90% der Fälle (26,47) . Bei diesen Patienten sieht man unterschiedlich große epitheloidzellige Knötchen, die aussen von Riesenzellen und von einem meist nur schmalen Lymphocytensaum umgeben sind.

Wir konnten derartige Granulome bei 3 (0,8%) Frauen bzw. in 0,6% aller Fälle feststellen .

2 (0,4%) Patienten - 1 (0,9%) Mann und 1 (0,3%) Frau - zeigten eine kräftige Sternzellsiderose, als deren Ursache eine gesteigerte Erythrocyten - Phagocytose anzusehen war . Bei der Frau wurde eine Dialyse - Behandlung durchgeführt .

Eine myeloische Leukämie, ein M.Hodgkin , eine Carcinom - Metastase, ein alter verkalkter Parasit, eine subcapsuläre Gallengangscyste sowie Sternzellknötchen bei einem Paratyphus B Dauerausscheider waren bei je einem (0,2%) Patienten (alles Frauen) zu finden.

Insgesamt waren diese verschiedenen und seltenen Befunde bei 11 (2,2%) Patienten entwickelt - 1 (0,9%) Mann und 10 (2,6%) Frauen .

III. B. KORRELATIONEN

Choledocholithiasis - Cholangitis

Von den 55 (100%) Patienten-24 (100%) Männern und 31 (100%) Frauen- mit einer Choledocholithiasis hatten 32 (58,2%) Patienten - 16 (66,7%) Männer und 16 (51,6%) Frauen - eine Cholangitis entwickelt .
21 (38,2%) Patienten - 11 (45,8%) Männer und 10(32,3%)Frauen als akute ; 11 (20%) Patienten - 5 (20,8%) Männer und 6 (19,4%) Frauen als chronische Entzündung .

Choledocholithiasis - Cholestase

36 (65,5%) der Patienten mit einer Choledocholithiasis - 21 (87,5%) der Männer und 15 (48,3%) der Frauen - zeigten histologisch eine Cholestase . Diese war dabei 20 mal - bei 14 Männern und bei 6 Frauen - schwereren Grades .

Cholangitis - Cholestase

Von den 83 (100%) Cholangitis-Patienten - 28 (100%) Männern und 55 (100%) Frauen - hatten 51 (61,4%) Patienten - 22 (78,6%) Männer und 29 (52,7%) Frauen - gleichzeitig eine Cholestase entwickelt.

Cholestase - Cholangitis

51 (49,5%) der 103 Patienten mit einer Cholestase - 22 (50%) der 44 Männer und 29 (49,2%) der 59 Frauen - zeigten eine Cholangitis in ihrer Leberbiopsie .

Cholestase - Cholecystitis

71 (68,9%) der Patienten mit Cholestase - 33 (70,5%) Männer und 40 (67,8%) Frauen - waren an einer mehr oder minder floriden Cholecystitis erkrankt .

Cholestase - Choledocholithiasis

Bei 36 (35%) Patienten mit einer Cholestase - 21 (47,7%) Männern und 15 (25,4%) Frauen - war eine Choledocho - lithiasis angegeben .

Nach RITTER (151) entwickeln fast 50% der Patienten mit einer Choledocholithiasis auch eine Cholangitis .
Die Cholestase ist wiederum bei akuter und bei chronischer Cholangitis ein fakultatives Symptom (26) . Nach MARKHOFF (119) kann sie in 25 % der Fälle bei einer akuten Cholan - gitis fehlen . Nach SELBERG (167) ist sie in 60% gering bis mässig und in 25% in beträchtlichem Maße vorzufinden .

Das Auftreten einer Cholestase bei 61,4% , bzw. einer kräftigen Cholestase bei 25,3% unserer Cholangitis-Patienten ist weitgehend mit dem Wert von SELBERG (167) identisch. Die Entstehung einer Cholangitis bei 58,2% unserer Patienten mit einer Choledocholithiasis ist deutlich häufiger als dies von RITTER (151) angeführt wird .

Die Korrelation der Cholestase ist auffallenderweise mit fast 70% bei der Cholecystitis am stärksten erkennbar.

Cholangitis - Choledocholithiasis und/oder akutes Rezidiv einer chronischen Cholecystitis

21 (41,2%) der 51 Patienten - 11 (55%) der 20 Männer und 10 (33,3%) der 31 Frauen - mit einer akuten Cholangitis hatten gleichzeitig eine Choledocholithiasis .

22 (43,1%) der 51 Patienten - 5 (25%) der 20 Männer und 17 (54,8%) der 33 Frauen - mit einer akuten Cholangitis hatten gleichzeitig ein akutes Rezidiv einer chronischen Cholecystitis .

Bei 1 Mann und bei 2 Frauen bestanden akutes Rezidiv einer chronischen Cholecystitis , Choledocholithiasis und akute Cholangitis gleichzeitig .

11 (34,4%) der 32 Patienten - 5 (62,5%) der 8 Männer und 6 (25 %) der 24 Frauen - mit einer chronischen Cholangitis hatten eine Choledocholithiasis .

6 (18,8%) der 32 Patienten - 2 (25%) der 8 Männer und 4 (16,7%) der 24 Frauen - mit einer chronischen Cholangitis hatten gleichfalls ein schweres akutes Rezidiv einer chronischen Cholecystitis .

Bei 1 Mann und bei 2 Frauen bestanden akutes Rezidiv einer chronischen Cholecystitis , Choledocholithiasis und chronische Cholangitis gleichzeitig .

Fasst man diese Korrelationen nochmals zusammen, so hatten 16 (57,1%) der 28 Männer und 16 (29,1%) der 55 Frauen, also

32 (38,6%) der 83 Cholangitis - Patienten gleichzeitig eine Choledocholithiasis .

7 (25%) der 28 Männer und 21 (38,2%) der 55 Frauen - zusammen 28 (33,7%) der 83 Cholangitis-Patienten zeigten gleichzeitig ein schweres akutes Rezidiv einer chronischen Cholecystitis .

Hierunter befinden sich 6 Patienten - 2 Männer und 4 Frauen - die neben einem akuten Rezidiv einer chronischen Cholecystitis , eine Choledocholithiasis und eine Cholangitis aufweisen .

Insgesamt haben 21 (75%) der 28 Männer und 33 (60%) der 55 Frauen , also 54 (65.1%) der 83 Patienten mit einer Chol - angitis gleichzeitig eine Choledocholithiasis und / oder ein schweres Rezidiv einer Chronischen Cholecystitis .

Cholangitis - feintropfige Leberepithelverfettung

12 (23,6%) der 51 Patienten mit einer akuten Cholangitis - 3 (15 %) der 20 Männer und 9 (29%) der 31 Frauen - hatten eine feintropfige Epithelverfettung.

4 (12,5%) der 32 Patienten mit einer chronischen Cholangitis - es handelte sich um Frauen (16,7%) - hatten eine fein - tropfige Verfettung.

Insgesamt hatten demnach von den 83 (100%) Cholangitis - Patienten 16 (19,3%) - 3 (10,7%) der 28 Männer und 13 (23,6%) der 55 Frauen - eine feintropfige Epithelverfettung wechseln-

der Stärke und unterschiedlicher Lokalisation entwickelt.

Von den restlichen 294 (100%) Patienten ohne Cholangitis jedoch mit einem pathologischen Leberbefund hatten 17 (5,8%) eine feintropfige Leberepithelverfettung - 2 (3,2%) der 62 Männer und 15 (6,5%) der 232 Frauen .

Die lichtmikroskopisch nachweisbare feintropfige Epithelverfettung ist also bei unseren Patienten mit einer Cholangitis etwa dreimal häufiger anzutreffen als bei den restlichen Patienten mit einem pathologischen Leberbefund. Als Ursache dieser Verfettung ist u.a. eine intestinale Resorptionsstörung denkbar . Eine unspezifische feintropfige Verfettung bei Cholangitis wird auch von einzelnen anderen Autoren angeführt (26,144) .

Cholangitis - Pathologisch vermehrte Lipofuscinablagerung

7 (8,4%) der 83 Patienten mit einer akuten oder chronischen Cholangitis - 2 (7,1%) der 28 Männer und 5 (9,1%) der 55 Frauen - hatten Lipofuscinablagerungen , die eindeutig über das normale Ausmaß hinausgingen.
Unter den restlichen 294 (100%) Patienten ohne Cholangitis jedoch mit einem pathologischen Leberbefund hatten dagegen 48 (16,3%) pathologische Lipofuscinablagerungen - 9 (14,5%) der 62 Männer und 39 (16,8%) der 232 Frauen .

Leider sind in der Literatur keine direkt vergleichbaren Untersuchungen über derartige Lipofuscinablagerungen bei Cholangitis-Patienten verfügbar (30) .

IV. ERÖRTERUNG

Mit den meisten Autoren konnten wir eine weitgehende Übereinstimmung bezüglich der Häufigkeit des Steinleidens in einem operativem Krankengut sowie der Geschlechterverteilung ermitteln.

Die histologischen Befunde an unseren Gallenblasen zeigten oft deutliche Differenzen gegenüber den Angaben anderer Untersucher; zum Teil ist diese Diskrepanz auf ein unkorrektes Handhaben der Diagnose "Chronische Cholecystitis" zurückzuführen. Berücksichtigt man diesen Tatbestand, so finden wir eine Übereinstimmung mit weiteren vergleichbaren Arbeiten. - Jedoch bleibt das Gallenblasencarcinom in unserem Kollektiv mit 0,4% recht selten; wahrscheinlich als Folge vermehrter Frühoperationen.

Bei eingehender Betrachtung der Leberbiopsien sind drei verschiedene Kategorien von Befunden zu erheben:
Im wesentlichen normale Leberbiopsien; Biopsien, die Veränderungen aufweisen, die in Beziehung zum Gallengangsystem stehen und daher als biliär bedingt angesehen werden müssen; Biopsien mit pathologischen Befunden, die unabhängig vom Gallengangsystem sind.
Fassen wir die Veränderungen mit Bezug zum Gangsystem - akute und chronische Cholangitis, cholangische Fibrose und sekundär biliäre Leberzirrhose - zusammen, so sind derartige Bilder bei 24,6% unserer Cholecystektomie-Patiententen nach-

weisbar.

Ebenfalls 24,6% der Leberbiopsien enthalten keine pathologisch bedeutsamen Veränderungen .

In den verbleibenden 50,8% sind Leberveränderungen unterschiedlicher Genese und Schwere zu finden; diese sind jedoch nicht mit einem Gallenleiden in Zusammenhang zu bringen.

Von den Patienten mit entzündlichen Veränderungen an den intrahepatischen Gallengängen - akute und chronische Cholangitis - liessen 65,1% eine Choledocholithiasis oder ein akutes Rezidiv einer chronischen Cholecystitis als Ursache erkennen . Dabei war der Infektionsweg bei der Choledocholithiasis in erster Linie ascendierend-canaliculär und bei der Cholecystitis lymphogen (6,26,56).
Wie andere Autoren (171) möchten wir darauf hinweisen, daß das Biopsie-Material nicht aus der Umgebung des Gallenblasenbettes entnommen werden sollte. Entzündliche Gallenblasenveränderungen greifen hier leicht auf das angrenzende Leberparenchym über. Nicht selten konnten wir an der Gallenblase anhaftenden Lebergewebe schwere Cholangitiden beobachten, während im weiter entfernt gewonnenen Biopsiematerial ein vollkommen normales histologisches Bild gesehen wurde .

Im Einklang mit MÜHLBACH (124) sowie REICHMANN und Mit - arbeitern (144,145) , jedoch im Gegensatz zu WANKE und Mitarbeitern (186) , konnten wir eine fast regelmässige Leberschädigung bei Cholecystitis und Cholelithiasis nicht feststellen.
- 75,4% unserer Patienten zeigten keine oder von einem Gallenleiden unabhängige Leberveränderungen .
Ursache dieser Diskrepanz ist neben einer verschiedenen Terminologie u. a. auch der allgemeine Trend zur Frühoperation (vgl. Seite 2) .

Wie zu erwarten ist, nehmen Gallenkranke oftmals Medi - kamente - insbesondere Schmerzmittel - ein .
Auf Grund pathologisch vermehrter Lipofuscinablagerungen müssen wir bei 11% unserer Patienten eine längerdauernde Arzneimitteleinnahme fordern .
Bei 4,2% unserer Patienten konnten wir einen chronischen Arzneimittelgebrauch durch den Nachweis einer Aktivierung des glatten endoplasmatischen Retikulums (GER) in zentral-venennahen Hepatocyten sichern .

Vergleichszahlen lagen leider nicht vor, doch erscheint uns der Prozentsatz recht hoch .

V. ZUSAMMENFASSUNG

An einem unausgewählten Krankengut von 500 Cholecystektomie-Patienten werden - unter Einbezug klinischer Angaben - die an der Gallenblase und an intraoperativ gewonnenen Leber - biopsien nachweisbaren histomorphologischen Veränderungen dargestellt .

Das Verhältniss Männer:Frauen betrug 1:3,6 . 88,2% hatten eine Cholelithiasis-Angabe, 77,2% als Cholecysto- und 11% als Choledocholithiasis. Klinisch war in 2,2% ein Hydrops und in 2,6% ein Empyem diagnostiziert. Eine Cholangitis war bei 2,8% angegeben und konnte bei 1,2% auch histologisch bestätigt werden.

Bei der histologischen Untersuchung der Gallenblasen bestanden in 13,8% ein schweres akutes Rezidiv einer chronischen Cholecystitis, in 35,6% eine chronische Cholecystitis, in 49% Narben ohne Entzündungszeichen und in 1,6% der Fälle ein normaler Befund .

Die Leberbiopsien zeigten in 24,6% einen normalen Befund, chirurgische Nekrosen in 10,8% , Lipofuscinablagerungen in 55,4% darunter pathologisch vermehrte Lipofuscinablagerungen in 11% , ein aktiviertes glattes endoplasmatisches Retikulum in 4,2%, eine grobtropfige Zellverfettung in 27,4% , eine feintropfige Zellverfettung in 6,6%, eine alkohol-toxische

Zellschädigung in 6,8% , Glykogenhaltige Zellkerne in 13,2% und eine Cholestase in 20,6% .

Veränderungen mit Bezug zum Gallengangsystem boten 24,6% - in 10,2% als akute Cholangitis, in 6,4% als chronische Cholangitis, in 7,8% als Zustand nach vorausgegangener Cholangitis mit einer cholangischen Fibrose und in 0,2% als sog. sekundär biliäre Zirrhose .

Bei 65,1% der Cholangitis-Patienten konnte die Entzündung auf eine Choledocholithiasis oder auf ein schweres akutes Rezidiv einer chronischen Cholecystitis zurückgeführt werden .

An einer chronischen, destruierenden nicht-eitrigen Cholangitis ist ein Patient erkrankt (0,2%) .

Eine Hepatitis ist bei 5 (1%) Patienten und eine hepatische Zirrhose bei 3 (0,6%) Patienten entwickelt.

Echte (HB_S-AG +) Milchglashepatocyten werden in keinem Fall gefunden.

Dem Alkohol anzulasten sind in 2,8% eine portale Leberfibrose und in 1,2% eine durch einen Läppchenumbau charakterisierte Leberzirrhose .

Insgesamt sind portale Fibrosen bei 26,8% und Zirrhosen bei 2,8% vertreten .

Verschiedene seltene Diagnosen werden bei insgesamt 2,2% ermittelt .

Unsere Ergebnisse zeigen in den meisten Punkten eine wesentliche Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren . Über die auf ein Gallenleiden zurückzuführenden Leberparenchymveränderungen sind in der Literatur recht unterschiedliche Häufigkeitsaussagen zu finden . Wie zahlreiche andere Untersucher können wir jedoch eine fast regelmässige Leberbeteiligung bei Cholecystitis und Cholelithiasis nicht erkennen .

Pathologisch vermehrte Lipofuscinablagerungen und eine Aktivierung des glatten endoplasmatischen Retikulums (GER) sind der Ausdruck eines längerdauernden Arzneimittelgebrauchs, der bei Cholecystektomie-Patienten zu erwarten ist .

VI. TABELLEN

Tabelle 1 Klinische Angaben zum Untersuchungsgut

	Männer	Frauen	Gesamt
Anzahl	108 (21,6%)	392 (78,4%)	500 (100,0%)
Geschlechts-Quotient	1 :	3,6	
Alter (Durchschn.)	56,9	54,2	54,8
Cholecysto - lithiasis	62 (57,4%)	324 (82,7%)	386 (77,2%)
Choledocho - lithiasis	24 (22,2%)	31 (7,9%)	55 (11,0%)
Cholelith. Gesamt	86 (79,6%)	355 (90,6%)	441 (88,2%)
Empyem der Gallenblase	3 (2,8%)	10 (2,6%)	13 (2,6%)
Hydrops der Gallenblase	2 (1,8%)	9 (2,3%)	11 (2,2%)
Cholangitis	3 (2,8%)	11 (2,8%)	14 (2,8%)

Tabelle 2 Histologische Befunde an 500 Gallenblasen

	Männer	Frauen	Gesamt
Narben, keine Entzündung	39 (36,1%)	206 (52,5%)	245 (49,0%)
Chronische Cholecystitis	50 (46,3%)	128 (32,7%)	178 (35,6%)
Akutes Rezidiv einer chron. Cholecystitis	18 (16,7%)	51 (13,0%)	69 (13,8%)
Kein pathologischer Befund	1 (0,9%)	7 (1,8%)	8 (1,6%)
Gesamt	108 (100 %)	392 (100 %)	500 (100 %)
Gallenblasencarcihom bei chron.Cholec.	0	2 (0,5%)	2 (0,4%)
Cholesteatose	2 (1,9%)	16 (4,1%)	18 (3,6%)

Tabelle 3 Mukoide Anhangsdrüsen bei 492 Gallenblasen mit pathologischem Befund

	Männer	Frauen	Gesamt
	107 (100%)	385 (100%)	492 (100%)
Erkennbar entwickelt	39 (36,4%)	131 (34,0%)	170 (34,6%)
Reichlich entwickelt	18 (16,8%)	115 (29,9%)	133 (27,0%)
Insgesamt	57 (53,3%)	246 (63,9%)	303 (61,6%)

Tabelle 4 Histomorphologische Befunde der Leberbiopsien von 500 Cholecystektomie - Patienten

	Männer	Frauen	Gesamt
	108	392	500
Im Wesentlichen normal	18(16,7%)	105(26,8%)	123(24,6%)
Chirurgische Nekrosen	6(5,6%)	48(12,2%)	54(10,8%)
Lipofuscin	57(52,8%)	220(56,1%)	277(55,4%)
wenig	22(20,4%)	98(25,0%)	120(24,0%)
mässig	24(22,2%)	78(19,9%)	102(20,4%)
reichlich	11(10,2%)	44(11,2%)	55(11,0%)
GER aktiviert	3(2,8%)	18(4,6%)	21(4,2%)
Verfettung			
grobtropfig	30(27,8%)	107(27,3%)	137(27,4%)
mässig	19(17,6%)	47(12 %)	66(13,2%)
deutlich	8(7,4%)	38(9,7%)	46(9,2%)
kräftig	3(2,8%)	22(5,6%)	25(5,0%)
feintropfig	5(4,6%)	28(7,1%)	33(6,6%)
Alkohol-tox. Schädigung	8(7,4%)	26(6,6%)	34(6,8%)
angedeutet	6(5,6%)	14(3,6%)	20(4,0%)
schwer	2(1,9%)	12(3,1%)	14(2,8%)
Glykogenkerne (reichlich)	7(6,5%)	59(15,1%)	66(13,2%)
Cholestase	44(40,7%)	59(15,1%)	103(20,6%)
deutlich	26(24,1%)	45(11,5%)	71(14,2%)
schwer	18(16,7%)	14(3,6%)	32(6,4%)

Tabelle 4 (Fortsetzung)

	Männer	Frauen	Gesamt
Cholangitis	28(25,9%)	55(14,0%)	83(16,6%)
akute	20(18,5%)	31(7,9%)	51(10,2%)
chronische	8(7,4%)	24(6,1%)	32(6,4%)
Cholangische Fibrose	12(11,1%)	27(6,9%)	39(7,8%)
Sek.biliäre Leberzirrhose	0	1(0,3%)	1(0,2%)
Biliäre Leberveränderungen insgesamt	40(37 %)	83(21,2%)	123(24,6%)
Chron.destr. nicht-eitrige Cholangitis	0	1(0,3%)	1(0,2%)
Hepatitis	2(1,9%)	3(0,8%)	5(1,0%)
Hepatitische Leberzirrhose	3(2,8%)	0	3(0,6%)
Milchglas-Hepatocyten	0	0	0
Alkohol-tox.			
Fibrose	5(4,6%)	9(2,3%)	14(2,8%)
Zirrhose	1(0,3%)	5(1,3%)	6(1,2%)
Fibrosen gesamt	31(28,7%)	103(26,3%)	134(26,8%)
Zirrhosen gesamt	6(5,6%)	8(2,0%)	14(2,8%)
Varia	1(0,9%)	10(2,6%)	11(2,2%)

Tabelle 5 Cholangitis - Choledochlith./Akutes Rezidiv einer chronischen Cholecystitis

	Männer	Frauen	Gesamt
Akute Cholangitis	20	31	51
+ Choledocholith.	11(55 %)	10(32,3%)	21(41,2%)
+ Rezidiv chr.Ch.	5(25 %)	17(54,8%)	22(43,1%)
+Choledoch.+Rezid.	1(5 %)	2(6,5%)	3(5,9%)
Chronische Cholangitis	8	24	32
+ Choledocholith.	5(62,5%)	6(25,0%)	11(34,4%)
+ Rezidiv chr.Ch.	2(25 %)	4(16,7%)	6(18,8%)
+Choledoch.+Rezid.	1(12,5%)	2(8,3%)	3(9,4%)
Cholangitis insgesamt	28	55	83
+ Choledocholith.	16(57,1%)	16(29,1%)	32(38,6%)
+ Rezidiv chr.Ch.	7(25,0%)	21(38,2%)	28(33,7%)
+Choledocho.+Rezid.	2(7,1%)	4(7,3%)	6(7,3%)
Cholangitis insgesamt und Choledocholithiasis oder akutes Rezidiv einer chronischen Cholecystitis	28 21(75,0%)	55 33(60,0%)	83 54(65,1%)

VII. ABBILDUNGEN

Abb. 1 : Schwere chronische Cholecystitis mit akutem Rezidiv. (E.Nr.2500/77 , 81jährige Frau mit Cholelithiasis u. Empyem der Gallenblase).Ödematös aufgelockerte und mit polymorphkernigen Leukocyten infiltrierte Wand, stellenweise mit Nekrosen und Ulcerationen.HE,210 x

Abb. 2 : Mukoide Anhangsdrüsen bei chronischer Cholecystitis. (E.Nr.7062/79 , 66jährige Frau mit Cholelithiasis). HE,176 x

Abb. 3 : Schwere akute Cholangitis mit peripherer fein-mitteltropfiger Verfettung. (Gleiche Patientin wie Abb. 1). HE,336 x

Abb. 4 : Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulum . Feinwabige Umwandlung des Zytoplasmas vorwiegend der zentralvenennahen Hepatocyten. (E.Nr.10537/78 , 47 - jährige Frau mit chronischer Cholecystitis und leichter periportaler Fibrose). Läppchenzentrale Lipofuscinablagerungen. HE,336 x

Abb. 5 : Gleiche Patientin wie Abb. 4 . HE,880 x

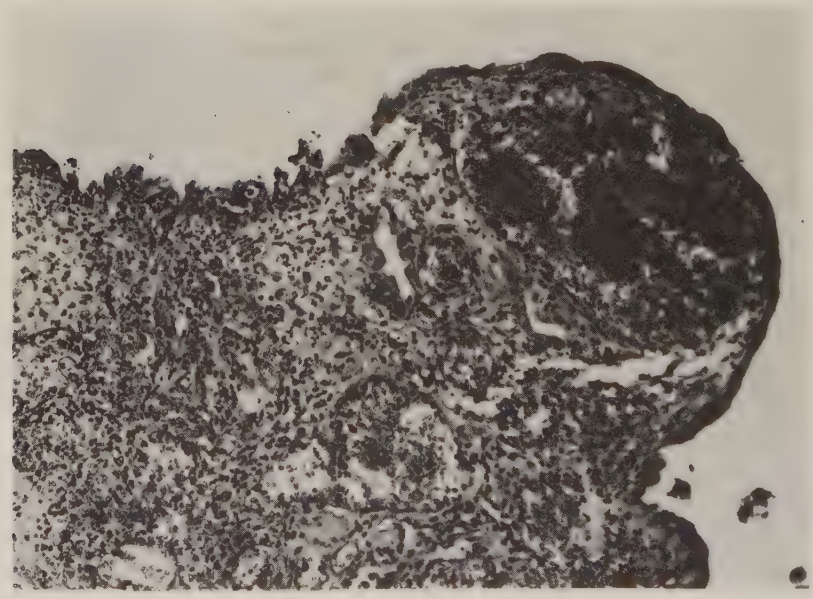


Abb. 1

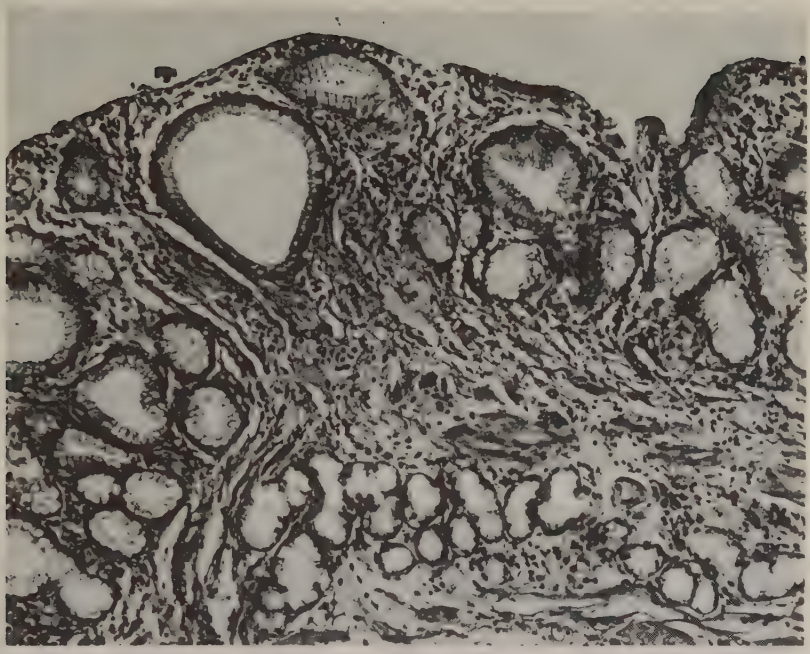


Abb.2 (oben)

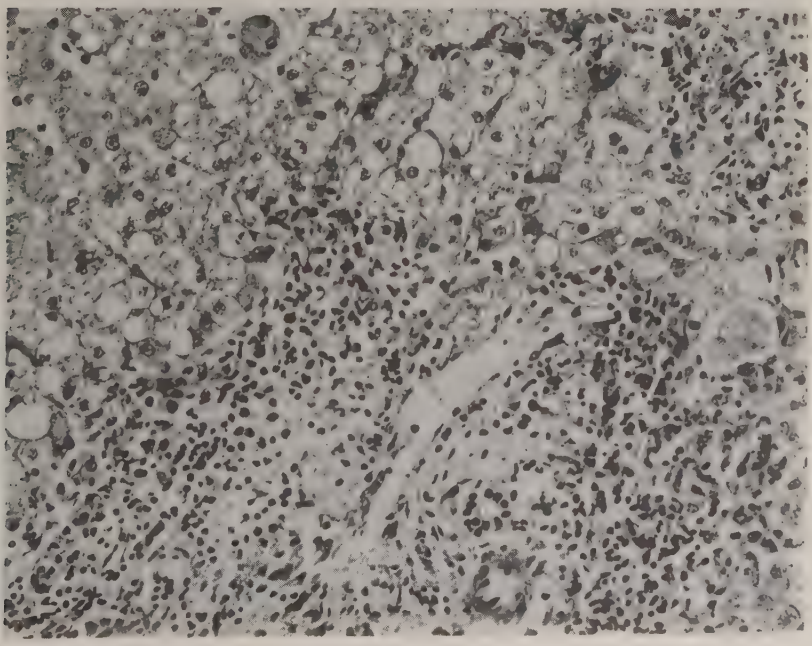


Abb.3 (unten)

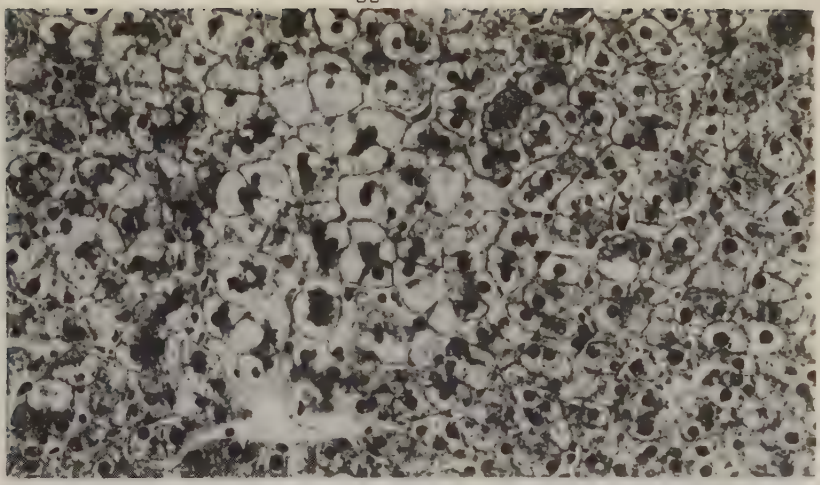
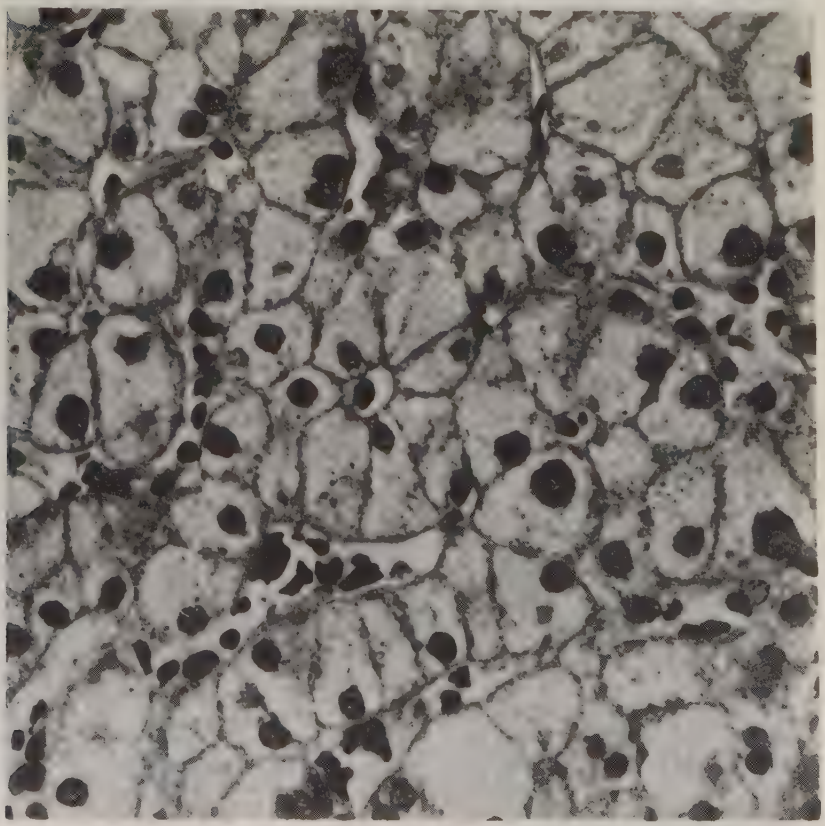


Abb.4 (oben)

Abb.5 (unten)



VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1 ALTMANN,H.-W. Morphologische Grundlagen der Kern - funktion.
Dtsch Med Wschr 78 (1953) 1779

2 ALTMANN,H.-W. Morphologie exogen-toxischer Leber - schäden. In: Toxische Leberschäden , hrsg. von L.WANNAGAT
Thieme, Stuttgart 1976

3 ALTMANN,H.-W. Medikamente und Leber. In: Toxische Leberschäden, hrsg. von L.WANNAGAT
Thieme, Stuttgart 1976

4 ALTMANN,H.-W.,U. PFEIFER Pathomorphologische Grundreaktionen menschlichen Leberparenchyms. In : Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE
Thieme, Stuttgart 1979

5 ALTMANN,H.-W. Morphologie der alkoholbedingten Leberschäden.In:Klinische Hepatologie, hrsg.von H.A.KÜHN und H.WERNZE
Thieme, Stuttgart 1979

6 ALTMANN,H.-W.,H.A. KÜHN Die biliären Zirrhosen mit besonderer Berücksichtigung der sog. primären biliären Zirrhose. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE
Thieme, Stuttgart 1979

7 ALTMANN,H.-W.,O. KLINGE Leber. In: Lehrbuch der Speziellen Pathologie, hrsg. von E.GRUNDMANN 6., neubearbeitete Auflage
Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore 1979

8 AMBANI,L.M.,J.W. JHUNG,L.M.EDELSTEIN M.H.VAN WOERT Quantification of Melanin in hepatic and cardiac lipofuscin.
Experientia 33 (1977) 296 - 298

9 AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS 28621 Cholecystektomies in Ohio
American J Surg 119 (1970) 714

10 APPLEMANN,R.M.,J.T. PRIESTLEY,R.P.GAGE Cholelithiasis and Choledocholithiasis : factors that influence re - lative incidence .
Proc Mayo Clin 39 (1964) 473

11 ARNOLD,W.,K.H.ZUM BÜSCHENFELDE,G.HESS, J.KNOLLE The diagnostic significance of intracellular Hepatitis-B-Surface-Antigen (HB_S-AG),Hepatitis-B-core-Antigen (HB_C-AG)and IgG for the Classification of Inflammatory Liver Disease
Klin Wschr 53 (1975) 1069 - 1074

12 ASCHOFF,L.,A. BACMEISTER — Die Cholelithiasis. G.Fischer, Jena 1909

13 BACHMANN,K.D. — Über das Lipofuscin der Leber. Virchows Archiv 323 (1953) 133-142

14 BÄSSLER,R.,R. GRONEMEYER — Pathologische Anatomie der Gallenwegserkrankungen und ihre Komplikationen. Therapiewoche 25 (1975) 1000-1014

15 BÄSSLER,R. — Häufigste Erkrankungen der Gallenwege. Ihre Pathomorphologie. ZFA 54 (1978) 173-179

16 BARGMANN,W. — Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Thieme Stuttgart 1977

17 BATTY,J.L.,S.GRAY — Involvement of the liver in disease of the gallbladder. Arch Intern Med 72 (1943) 176-184

18 BECK,K.,W.DISCHLER, W.OEHLERT — Farbatlas der Laparoskopie. Pathologische Anatomie des Abdomens in vivo. S.170 Schattauer, Stuttgart-NewYork 1980

19 BERGERHOF,H.D. — Praktische Chirurgie des Gallensteinleidens. J.A.Barth, München 1970

20 BEST,F. — Glykogen in Leberkernen - corpora amylacea im Nervensystem - Glykogen im Gehirn - Diabetische Sehnervenerkrankung. Verh Dtsch Path Ges (11.Tagung)(1907)264

21 BIANCHI,L. — Die Bedeutung bioptischer Befunde für die Diagnostik von Lebererkrankungen. Therapeutische Umschau 35 (1978) 707

22 BIANCHI,L.,F.GUDAT — Morphologische Diagnostik und Differentialdiagnose der Virushepatitis. Verhalten der Hepatitis-B-Antigenkomponenten im Lebergewebe. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H. WERNZE Thieme, Stuttgart 1979

23 BOECKL — Zit. nach H.WACHA In: Notizen von der 96. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie Med Klinik 74 (1979) 2

24 BOGOCH,A.,W.G.B. CASSELMAN,A.KAPLAN, H.L.BOCKHUS — Studies of hepatic function in diabetes mellitus, portal cirrhosis and other liver diseases. Am J Med 18 (1955) 354

25 BOLCK,F. — Der Verdauungstrakt und die großen Drüsen. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, hrsg. von F.BÜCHNER, E.LETTERER, F.ROULET
Springer, Berlin Göttingen Heidelberg 1960

26 BOLCK,F.,G.MACHNIK — Leber und Gallenwege.
Springer, Berlin Heidelberg 1978

27 BOREL,G.A. — Aspects cliniques de la cholélithiase.
Schweiz med Wschr 104(1974)1679-1684

28 BOUCHIER,I.A.D. — A study of symtomatic and silent gallstones.
Scand J Gastroent 3 (1968) 299

29 BOUCHIER,I.A.D. — Deseases of the biliary tract.
Saunders, London 1973

30 BRÆNDSTRUP,O.,P. DOMBERNOWSKY — The content of lipofuscin in liver - biopsies from patients operated for gallstones.
Acta path mikrobiol scand Section A 78 (1970) 565 - 570

31 BRUNNER,G. — Die Diagnose der chronisch destruierenden nicht eitrigen Cholangitis (primär biliäre Zirrhose).
DMW 101 (1976) 1323 - 1324

32 CAROLI,J. — Cancer des voies biliaires. In: Maladies des Voies Biliaires, Collection Medico chirurgicale
Flammarion, París 1950

33 CAROLI,J. — Klinik der Gallenwegstumoren. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A. KÜHN und H.WERNZE
Thieme, Stuttgart 1979

34 CHIARI,H.H.,H. HOLZNER,H.THALER — Leberbioptische Befunde bei chirurgischen Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege.
Wiener Zschr Inn Med 45(1964)94 - 105

35 CHRISTOFFERSEN,P., H.POULSEN,E.SKEIE — Fokal Liver Cell Nekrosis Accompanied by Infiltration of Granulocytes Arising during Operation.
Acta Hepato-Splenologica (Stuttgart) 17 (1970) 240

36 CONRAD,W.,M. WIENBECK — Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege. In: Therapie. Ein kurzes Handbuch, hrsg. von H.L.KRÜSKEMPER
Schattauer, Stuttgart NewYork 1978

37 COSSEL,L. Elektronenoptische Befunde an den sog. Lochkernen in menschlichen Leberepithelzellen. Frankfurter Zschr Path 72(1962)115

38 COSSEL,L. Die menschliche Leber im Elektronenmikroskop. Untersuchungen an Leberpunktaten. Fischer, Jena 1964

39 CREUTZFELDT,W.,K. SICKINGER,H. FRERICHS Diabetes und Lebererkrankungen. In: Handbuch des Diabetes mellitus. Pathophysiologie und Klinik Bd. II, hrsg. von E.F.PFEIFFER J.F.Lehmanns, München 1971

40 DENK,H. Pathologie der Leber, der galleableitenden Wege und des exkretorischen Anteiles der Bauchspeicheldrüse. In: Spezielle Pathologie I, hrsg. von J.H.HOLZNER . 2. Auflage Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore 1977

41 DITTEL,K.K.,E.KRAFT, W.TRÖMER Der heutige Stand der Gallenchirurgie. Z Allg Med 54 (1978) 206 - 221

42 DITTEL,K.K. Die Korrekturoperationen an den Gallenwegen. Med Welt 31 (1980) 387 - 393

43 DREW,R.,B.G. PRIESTLY Failure of Hypoactive Hypertrophic Smooth Endoplasmic Reticulum to Produce Cholestasis in Rats. Toxicology and Applied Pharmacology 45 (1978) 191 - 199

44 DUNLAP,R.W.Jr.,M.B. DOCKERTY,J.M.WAUGH Hepatic changes occuring during upper abdominal operations. Biopsy studies. Surg Gynec Obstet 99 (1954) 220

45 EDER,H. Zur Chirurgie der Extrahepatischen Gallenwege bei Steinerkrankungen. Zentralblatt für Chirurgie 95(1970)1039

46 EHRLICH,P. Über das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und normalen Organismus. Zschr klin Med 2 (1883) 33

47 EISENBURG,J. Die Leber bei Infektionskrankheiten. Granulomatöse Hepatitis. Epidemiologie, Pathogenese und Klinik der alkoholbedingten Leberschäden. In: Klinische Hepathologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE. Thieme, Stuttgart 1979

48 ELLENBERG,M.,H. RIFKIN Diabetes Mellitus:Theory amd Practice. McGraw-Hill,NewYork St.Louis San Francisco 1970

49 EMMRICH,R. Cholestase als klinisches Syndrom. Dtsch Z Verdauungs- und Stoff - wechselkrankheiten 34 (1974) 85 - 92

50 ENCKE,A.,R.SEUFERT, F.LINDER Die Chirurgie der Gallenblase. In: Gallenblase-Pankreas,hrsg. von W.BOECKER.Thieme,Stuttgart 1975

51 ENCKE,A.,R.SEUFERT Die Operationsindikation bei akuter Cholecystitis. Therapiewoche 28 (1978) 1393-1394

52 ENDERLIN,N. Statistische Erhebungen über das Gallensteinleiden . Schw med Wschr 88 (1958) 855

53 FALKMER,S.,B. SJÖSTRÖM Histological changes in the liver in diseases of the biliary tract. Gastroenterologia 91 (1959) 221

53a FEUERLEIN,W. Alkoholismus-Mißbrauch und Abhängigkeit.2.überarb.u.erweiterte Auflage. Thieme,Stuttgart 1979

54 FEVERY,J.F.,J.DE GROOTE Störungen und Diagnostik des Gallenpigmentstoffwechsels. In: Klinische Hepatologie,hrsg.v.H.A.KÜHN u. H. WERNZE . Thieme, Stuttgart 1979

55 FLEISCHMANN,M. Die intraoperative Punktathistologie der Leber bei Erkrankungen der Gallenwege. Dtsch Gesundheitswesen 29 (1974) 1312 1316

56 FRANKE,H. Zur Pathogenese und Klinik der Cholangitis. Dtsch med J 6 (1955) 344

57 FROTZ,H.,TH. GHEORGHIU Fehlernährung und Leber. In:Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE Thieme, Stuttgart 1979

58 FUX,H.D.,H.J.HAMM-MANN,K.HAHN Die "akute Galle" : Operationsindikation,Operationstaktik und -technik sowie Ergebnisse bei 1620 Fällen . Therapiewoche 28 (1978)1406-1416

59 GLENN,F. Calcoulous biliary tract disease. Ann Surg 171 (1970) 163

60 GREIM,H.,H.REMMER Störungen der Entgiftung. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE Thieme, Stuttgart 1979

61 GRILLE,W.,K.JOHNSEN, K.-D.KOLENDA
Bedingungen für das Auftreten von Arzneimittelwechselwirkungen bei der Biotransformation.
Med Klinik 74 (1979) 55 - 67

62 GRÖTZINGER,K.H.,D. KRUMHAAR
Zwanzig Jahre Chirurgie der extrahepatischen Gallenwege an der Chir. Universitätsklinik Heidelberg.
Chirurg 36 (1965) 410

63 GRÖTZINGER,K.H.
Die Auswirkungen chronischer Gallenwegserkrankungen bei Verzicht auf die rechtzeitige Operation.
Med Welt (8) (1969) 391 -394

64 GROSSE,H.
Das Problem der Stippchengallenblase. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und der pathologischen Anatomie Heft 11 .
Thieme, Stuttgart 1961

65 GROSSE,H.
Die Cholelithiasis.
Fischer, Jena 1966

66 GROSSE,H.,G.BRANNER
Über das Diabetesrisiko nach alter Cholecystektomie.
Z ges inn Med 33 (1978) 247

67 GRUNST,J.,R.SCHOLZ
Biochemische Aspekte der alkoholbedingten Leberschäden. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A. KÜHN und H.WERNZE
Thieme, Stuttgart 1979

68 HÄRING,R.
Chirurgie der extrahepatischen Gallenwege. In: Die kranke Gallenblase, hrsg. von J.MEYER-BURG
Urban und Schwarzenberg, München Berlin Wien 1974

69 HAFTER,E.
Praktische Gastroenterologie/ mit einem Beitrag von M.KNOBLAUCH.
6. neubearbeitete Auflage
Thieme, Stuttgart 1978

70 HAFTER,E.,M. KNOBLAUCH
Nicht entzündliche Erkrankungen der Gallenwege. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE
Thieme, Stuttgart 1979

71 HARTMANN,W.
Gallenwegserkrankungen aus internistischer Sicht. Klinik und Therapie der Erkrankungen der Gallenwege.
Z Allg Med 54 (1978) 196 - 205

72 HERZOG,K.H.,P. PIETSCH,R.SCHADE
Operationswahl in der Gallenchirurgie.
Zbl Chir 97 (1972) 225 - 233

73 HESS,W. Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas.
Thieme, Stuttgart 1961

74 HESS,W. Cholecystitis, Cholelithiasis und ihre Komplikationen. In: Klinische Gastroenterologie,Bd.2 hrsg. von L. DEMLING.
Thieme, Stuttgart 1973

75 HLOUCAL,L. Die Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege.
Hang, Heidelberg 1970

76 HOENIG,V. Elimination fremder Verbindungen durch die Leber. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H. WERNZE
Thieme, Stuttgart 1979

77 HOLLE,G. Morphologie und Pathogenese der Tumoren der Gallenwege. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE
Thieme, Stuttgart 1979

78 HOPWOOD,D.,E.KOUROUMALIS,G.MILNE, I.A.BOUCHIER Cholecystistis: A fine structural analysis.
The Journal of Pathology 130(1980)1-13

79 HUEBSCHMANN,P. Über Glykogenablagerung in den Leberzellkernen, besonders bei Diabetes.
Verh Dtsch Path Ges (11.Tagung)(1907)35

80 INGELFINGER,F.J. Gallstones and Estrogenes.
NewEngl J Med 290 (1974) 51

81 JORKE,D.,G.HARTMANN Indikationen zu Gallenoperationen.
Medizin aktuell I (1975) 98 - 100

82 JORKE,D.,M.REINHARDT, G.SÖLCH,G.STEIN Leberschädigungen durch Steinerkrankungen.
Dtsch Z Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 38 (1978) 155 - 160

83 KAISER,E. Indikationen zur Cholecystektomie.
Dtsch med Wschr 90 (1965) 396 - 398

84 KEINER,F. Toxische Leberschäden
die heilkunst 91 (1978) 180

85 KELLER,T.C.,H.F. SMETANA Artefacts in Liverbiopsies.
Am J clin Path 20 (1950) 739

86 KEMMER,H. Untersuchungen über die Häufigkeit von Lochkernen in der gesunden und kranken menschlichen Leber.
Diss Med Mainz 1966

87 KERN,E. Gallenblase und Gallenwege. In: Chirurgie der Gegenwart (Sonderdruck), hrsg. von R.ZENKER,F. DEUCHER, W.SCHINK. Urban und Schwarzenberg,München 1975

88 KLINGE,O.,P. BANNASCH Zur Vermehrung des glatten endo - plasmatischen Retikulums in Hepatocyten menschlicher Leberpunktate. Verh Dtsch Ges Path 52(1968) 568-573

89 KLINGE,O.,H.-W. ALTMANN Punkthistologie drogenbedingter Leberreaktionen. In: "Aktuelle Hepatologie" , hrsg. von H.A.KÜHN,N.G. MARKHOFF,M.S.MEIER. Thieme, Stuttgart 1973

90 KLINGE,O. Agranulocytäres Retikulum - Die strukturelle Grundlage der Biotransformation der Leber. In: Toxische Leberschäden, hrsg. von L.WANNAGAT. Thieme, Stuttgart 1976

91 KLINGE,O.,H.-W. ALTMANN Extrahepatische Gallenwege. In: Lehrbuch der Speziellen Pathologie, hrsg. von E.GRUNDMANN. 6. neubearbeitete Aufl. Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore 1979

92 KLINGE,O.,U. PFEIFER Pigmentablagerungen der Leber. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A. KÜHN und H.WERNZE. Thieme, Stuttgart 1979

93 KNOBLAUCH,M. Gallenwege. In: Pathophysiologie,hrsg. von A.A.BÜHLMANN und E.R.FROESCH Springer, Berlin Heidelberg 1972

94 KOELSCH,K.A. Das "Postcholecystektomiesyndrom" . Chir Praxis 15 (1971) 553

95 KOMMERELL,B. Klinik und Therapie der Gallenerkrankungen. In: Gallenblase - Pankreas, hrsg. von W.BOECKER Thieme, Stuttgart 1975

96 KORB,G.R.MÜLLER,P. GEDIGK,K.HELLWIG Über die Entstehung und Abheilung von Lebernekrosen nach einem einmaligen Schock. Virchows Arch Abt A Path Anat 348 (1969) 374

97 KORB,G.,W.MOHREN,R. WEISS Chirurgische granulocytäre Leberzell - nekrosen,die Bedeutung intraoperativer Leberbiopsien. Leber Magen Darm 7 (1977) 277

98 KOURIAS,B.,N.C. PAPACHARALAMPOUS — Leberveränderungen bei Chole - lithiasis. Z Gastroenterologie 3(1965)325-329

99 KOZIEL,M.,R.MRAZEK, B.VAVROS,J.KREJCI — Die Bedeutung und Ergebnisse der Leberpunktion- biopsie im Laufe einer Cholecystektomie. In: Summaria praelectionum in XXIII Cursu perfectionis medicorum. Karlsbad, Sept. 1977, 91

100 KÜHN,H.A. — Krankheiten der Verdauungssysteme. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. 2.Auflage, hrsg. von L.HEILMEYER. Springer, Berlin Göttingen Heidel - berg 1961

101 KÜHN,H.A.,H.WERNZE — Klinische Hepatologie Thieme. Stuttgart 1979

102 KÜMMERLE,F. — Chirurgie der Gallenwege. In: Verh Dtsch Ges Inn Med, hrsg. von B.SCHLEGEL J.F.BERGMANN, München 1979

103 KUNTZ,E. — Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege. J.F.Lehmanns, München 1974

104 KUNTZ,E. — Die Cholecystitis. (Sonderdruck) Dsch Ärzteblatt 9 (1980) 519 - 527

105 LANGENBUCH.C. — "Ein Fall von Extirpation der Gallen- blase wegen chronischer Cholelithiasis. Heilung". Berliner klin Wschr 7 (1882) 725

106 LENNERT,K.A.,G. SIEGMUND — Zur Frühoperation der akuten Chole - cystitis. Dsch med Wschr 103 (1978) 1072

107 LIEBER,M.E. — The incidence of gallstones and their correlation with other diseases. Ann Surg 135 (1952) 394

108 LINDLAR,F. — Pathologische Anatomie. In: Die kranke Gallenblase, hrsg. von J.MEYER-BURG . Urban und Schwarzenberg, München Berlin Wien 1974

109 LUDWIG,J.,E.R. DICKSON,G.S.A. MCDONALD — Chronic Nonsuppurative Destructive Cholangitis (Syndrome of Primary Biliary Cirrhosis). Virchows Arch A Path Anat and Histol 379 (1978) 103 - 112

110 MALCHOW,H.,W.WENIG Infektiös und parasitär bedingte Leberschäden- ohne Virushepatitis, einschliesslich Cholangitis, Leberabsceß und sekundär biliärer Zirrhose. Med Welt 29 (1978) 576 - 582

111 MARKHOFF,N. Klinik der Cholangitis. Verh dtsch Ges Verdauungs - und Stoffwechselkr 17 (1953) 247

112 MARKHOFF,N. Klinik der Cholangitis. Schw med Wschr 84 (1954) 547

113 MARKHOFF,N. Zur klinischen Bedeutung und Diagnostik der Cholangitis. Gastroenterologia 87 (1957) 135

114 MARKHOFF,N. Cholangitis und cholangitische Hepatopathien. In: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, hrsg. von L.HEILMEYER,R.SCHOEN, E.GLANZMANN,B.DE RUDDE Neue Folge. 8.Band 1957

115 MARKHOFF,N.,E. KAISER Krankheiten der Leber und Gallenwege in der Praxis. Thieme, Stuttgart 1962

116 MARKHOFF,N. Choledocholithiasis. In: Klinische Gastroenterologie, Band II, hrsg. von L.DEMLING Thieme. Stuttgart 1973

117 MARKHOFF,N. Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege. Gallensteine und Gallensteinkrankheit. In: Innere Medizin in Praxis und Klinik. Band IV. Hrsg. von H.HORNBOSTEL, W.KAUFMANN,W.SIEGENTHALER. Thieme, Stuttgart 1978

118 MARKHOFF,N. Primär biliäre Zirrhose (chronisch, nicht eitrige destruierende Cholangitis). Hippokrates 49 (1978) 92 - 95

119 MARKHOFF,N. Cholecystitis und Cholangitis. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE. Thieme. Stuttgart 1979

120 MATEER,J.G.,F.W. HARTMAN,L.D.FALLIS, A.B.MCGRAW,H.H. STEELE Combined liver biopsy and liver function study in 132 cases of cholelithiasis and 31 cases of peptic ulcers (operated cases). Gastroenterology 11 (1948) 284

121 MATTER,P. Ergebnisse der Gallenwegsoperationen am Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Zürich 1948 - 1952 .
Diss Med Zürich 1960

122 MCGILL,D.B. Steatosis,cholestasis and alkaline phosphatase in alcoholic liver diseases.
Digestive Deseases 23 (1978) 1057

123 MEYER-BURG,J. Klinik und konservative Therapie.
In: Die kranke Gallenblase.
Urban und Schwarzenberg, München Berlin Wien 1974

124 MÜHLBACH,M. Zur Frage eines Zusammenhanges zwischen chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis einerseits und Schädigungen des Parenchyms und Mesenchyms der Leber andererseits.
Diss Leipzig 1961

125 MÜLLER,R.,G.KORB, P.GEDIGK Über zentrale Nekrosen der Leber nach einem Schock.
Verh dtsch Ges Path 54 (1970) 511

126 MÜTING,D. Leberveränderungen bei Diabetes mellitus und anderen Stoffwechselkrankheiten. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H. WERNZE.
Thieme, Stuttgart 1979

127 NAITORE,A. When cholecystektomie?
Hospital Practice 13 (1978) 121

128 NIEDNER,F. Heilkunde 80 (1967) 1 . Zit. nach M.WANKE (186).

129 OETTEL,R. Akute Cholecystitis - Früh-Operation oder primär konservative Therapie ?
Dtsch Gesundheits - Wesen 33 (1978) 2186 - 2189

130 ORTMANN,H. Die Krankheiten der Leber.
Med Mo Pharm 2 (1979) 129

131 PETZOLD,H. Gallenwegserkrankungen und ihre Auswirkungen auf die Leber.
Dtsch Z Verd-u Stoffwechselkrankheiten 34 (1974) 93 - 97

132 PHLIPPEN,O.,K. OETTE Fettleber. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE.
Thieme, Stuttgart 1979

133 POEGEL,K.,B.GÜNTHER,P.FRIEDRICH, K.WOLF — Einfluß von Operationsbefund und Operationsmethode bei Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege auf die Prognose der sekundären cholangiogenen Hepatitis. Zbl Chir 101 (1976) 1427

134 PÖRTSCHACH — 26. Seminarkongreß für ärztliche Fortbildung. Toxische Leberschäden: Biotransformation - Enzyminduktion. Diagnostik 10 (1977) VIII-X

135 POPP,G. — Gallenblasenkarcinom unter Berücksichtigung der übrigen Neoplasmen der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Diss Med Heidelberg 1964

136 POPPER,H. — Intrahepatische Cholestase. In: Aktuelle Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN, H.LIEHR. Thieme, Stuttgart 1969

137 POPPER,H.,F. SCHAFFNER — Pathophysiology of cholestasis. Human Path 1 (1970) 1 - 24

138 POPPER,H.,A. MEDLINE — Morphologische Diagnostik der Leberkrankheiten. In: Klinische Gastroenterologie. Bd. II . Hrsg. von L. DEMLING Thieme, Stuttgart 1973

139 POULSEN,H.,P. CHRISTOFFERSEN — Histologische Merkmale der cholestatischen Leber. Euromed 18 (1978) 198

140 POULSEN,H.,P. CHRISTOFFERSEN — Atlas of Liver Biopsies Munksgaard, Copenhagen 1979

141 PRÖSCHER,H.,S. WAGNER — Veränderungen des Leberparenchyms bei Erkrankungen der Gallenwege. Zbl Chir 84 (1959) 1472

142 QUESNE,LE,L.P.,J. RANGER — Cholecystitis glandularis proliferans. Brit J Surg 44 (1957) 447 - 458

143 RADASZKIEWICZ,T., H.DENK — Nachweis von Hepatitis-B-Surface-(HB_S) Antigen in konventionellem paraffin - eingebettetem Leberbiopsiematerial mittels Immunfluoreszenz- und Immun-Peroxydasemethodik. Wiener Lebersymposium Mai 1978 Abstr.

144 REICHMANN,J.,B. WOHLGEMUTH — Cholangiohepatitis und sekundäre biliäre Zirrhose beim Gallensteinleiden. Zbl Chir 17 (1971) 572

145 REICHMANN,J.,B. WOHLGEMUTH,CH.F. SCHOKOWSKI
Leberschäden bei Gallensteinleiden. Zschr inn Med 28 (1973) 327

146 REIHER,P.,K. SCHLOSSARCZYK
Operationsbefunde und pathologisch-anatomische Veränderungen an der Gallenblase und der Leber bei Patienten mit einem negativen Cholecystogramm. Dtsch Gesundheitswesen 25 (1970)1265

147 REMMER,H.,H.J. MERKER
Enzyminduktion und Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulum in der Leberzelle während der Behandlung mit Phenobarbital (Luminal). Klin Wschr 41 (1963) 276 - 283

148 REMMER,H.
Der Einfluß des Stoffwechsels von Arzneimitteln auf ihre Wirkungsstärke und Wirkungsdauer. Arzneimittelforschung 22(1972)292-296

149 REMMER,H.
Biotransformation der Leber. "Entgiftung" und "Giftung" von Arzneimitteln in der Leber. In: Toxische Leberschäden, hrsg. von L.WANNAGAT. Thieme, Stuttgart 1976

150 RITTER,G.
Die Geschichte der Gallenchirurgie. Diss Med Bonn 1969

151 RITTER,U.
Epidemiologie und Klinik des Gallensteinleidens. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE. Thieme, Stuttgart 1979

152 ROSCHLAU,G.,F. RENGER
Zur Klassifikation und Häufigkeit entzündlicher Lebererkrankungen. Dtsch Gesundheitswesen 28 (1973) 961 - 967

153 ROSCHLAU,G.
Intrahepatische Gallenwegserkrankungen aus bioptischer Sicht. Dtsch Z Verd- u Stoffwechselkrankheiten 34 (1974) 125 - 128

154 ROSE,R.DE
Zit. n. STEIN (172)

155 SAEGESSER,M.
Spezielle chirurgische Therapie. Huber, Bern 1976

156 SANDRITTER,W.,G. BENEKE
Allgemeine Pathologie. Schattauer, Stuttgart NewYork 1974

157 SCHEIDEGGER,A.,R. PREISIG,H. STIRNEMANN
Hydrops der Gallenblase. Chirurg 51 (1980) 213 - 218

158 SCHEIN,C.J. Cholecystitis and Diabetes Mellitus: Correlations in Surgical Management. In: Diabetes Mellitus: Theory and Practice, edited by M.ELLENBERG. McGraw-Hill, NewYork St.Louis San Francisco 1970

159 SCHETTLER,G. Innere Medizin: Ein kurzgefasstes Lehrbuch. Thieme, Stuttgart 1976

160 SCHEUER,P. Liver Biopsy Interpretation. Baillière Tindall, London 1977

161 SCHMAUSS Zit. n. H.WACHA in: Notizen von der 96. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Med Klinik 74 (1979) 2 - 4

162 SCHMIDT,G.,J. KIENLE,D.S.SCHMIDT, G.BRUNNER Häufigkeit der chronischen nicht - eitrigen destruierenden Cholangitis und primär biliären Leberzirrhose. Dtsch Med Wschr 101 (1976) 693-696

163 SCHMÖGER,R. Die Gallensteinerkrankungen bei Kindern. Act hep - splen 1965

164 SCHREIBER,H.W.,V. SCHUMPELICK,H. BARTELHEIMER Die Cholecystektomie. Statistik - Indikationen - Komplikationen. Med Welt 27 (1976) 95

165 SCHUPBACH,A. Probleme der Gallenwegserkrankungen aus der Sicht des Internisten. Schw med Wschr 82 (1952) 321

166 SELBERG,W. Die pathologische Anatomie der Cholangitis. Verh dtsch Ges Verd- Stoffwechselkr 17 (1953) 230

167 SELBERG,W. Die Pathologie der Cholangitis. Dtsch med J 6 (1955) 341

168 SIMONIS,G. Beschwerden nach Cholecystektomie sind keineswegs immer operationsbedingt. Moderne Medizin 6 (1978)1454-1463

169 SOBEL,H.J.,R. SCHWARZ,E.MARQUET Non-viral nuclear inclusions 2.Glykogen and Lipid Lab Invest 20 (1969) 604

170 SOUSTEK,Z. Pathologische Befunde an peroperativen Leberexcisionen. Zbl Path 100 (1959/60) 242

171 STAUBER,R. Zur Frage der Leberbiopsie während Operationen an der Gallenblase. Zbl Chir 4 (1962) 129 - 133

172 STEIN,V. Operative Maßnahmen beim Gallensteinleiden (Ergebnisse bei 1524 Operierten aus der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Bad Cannstatt). Diss Med Stuttgart 1968

173 STIER,A. Zur Bedeutung der Biotransformation von Fremdstoffen: Primäre Giftwirkung durch kovalente Bindung. Internist 14 (1973) 202 - 211

174 STRIK,W.D. Die Cholesteatose der Gallenblase. Dtsch med Wschr 92 (1967) 1552

175 SUNZEL,H.,L. ZETTERGREN Histological Liver Lesions Developing during Abdominal Operations. Gastroenterologia 105 (1966) 45

176 THALER,H. Die Fettleber, ihre Ursachen und Begleitkrankheiten. Dtsch med Wschr 87 (1962) 1049

177 THALER,H. Leberbiopsie. Ein klinischer Atlas der Histopathologie. Springer, Berlin Heidelberg NewYork 1969

178 THALER,H. Morphologische Befunde bei chronischer Alkoholintoxikation. In: Alkohol und Leber, hrsg. von W.GEROK,K.SICKINGER, H.H.HENNEKEUSER Schattauer, Stuttgart NewYork 1971

179 THALER,H. Die Fettleber und ihre klinische Bedeutung. In: Klinische Gastroenterologie Bd II, hrsg. von L.DEMLING. Thieme, Stuttgart 1973

180 THALER,H. Morphologie und Pathogenese der Leberzirrhosen. In: Klinische Hepatologie , hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE Thieme, Stuttgart 1979

181 TITTOR,W.,G. SCHWALBUCH Die primär biliäre Zirrhose. Klinikarzt 8 (1979) 313 - 320

182 UNGEHEUER,E. Chirurgisches Geleitwort. In: Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege, hrsg. von E.KUNTZ J.F.Lehmanns, München 1974

183 WAHL,B. Über die geschichtliche Entwicklung der Operationen an der Gallenblase und den Gallengängen. Diss Med Würzburg 1970

184 WALLNÖFER,H. et al. Synopsis der Leberkrankheiten. Thieme, Stuttgart 1974

185 WALLRAFF,J. Gallenblase. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen . Bd V/4. Hrsg. von W.v.MÖLLENDORF und W.BARGMANN Springer, Berlin 1969

186 WANKE,H.,V.GEIGER, D.BOKELMANN Pathologisch - anatomische Befunde an Leber und Pankreas bei Erkrankungen des Gallengangsystems. Med Welt 20 (N.F./Nr.14) (1969) 765-776

187 WEGENER,M. Die Bedeutung der Serumlipide in der Diagnostik der Fettleber. Diss Med Würzburg 1973

188 WENCKERT,A.,B. ROBERTSON The natural course of gallstone disease . Gastroenterology 50 (1966) 376 - 381

189 WEPLER,W.,E. WILDHIRT Klinische Histopathologie der Leber. Ein Atlas. Thieme, Stuttgart 1968

190 WEPLER,W. Zur Pathologischen Anatomie der Gallenblase. In: Gallenblase - Pankreas , hrsg. von W.BOEKER Thieme, Stuttgart 1975

191 WEWALKA,F. Serologische Diagnostik der Virushepatitis. In: Klinische Hepatologie, hrsg. von H.A.KÜHN und H.WERNZE Thieme, Stuttgart 1979

192 WILDHIRT,E. Alkohol und Leber. Arzt + Auto (2) (1978) 8

193 ZIMMERMANN,H.J., F.G.MAC MURRAY,H. RAPPAPORT,L.K. ALBERT Studies of liver in diabetes mellitus. J Lab Clin Med 36 (1950) 912

194 ZOLLINGER,H.U. Pathologische Anatomie. Band II Spezielle Pathologie, 4. völlig überarbeitete und stark erweit. Auflage. Thieme, Stuttgart 1976

Herrn Professor Dr. med. H.-W. Altmann danke ich herzlich für die Überlassung des Themas , seine wertvolle Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit und für die Übernahme des Referates .

Herrn Privatdozent Dr. med. W. Romen danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates .

L E B E N S L A U F

Am 8. Oktober 1950 wurde ich in Altfeld als Sohn des Kaufmanns Albert Sack und seiner Ehefrau Alida , geb. Neidig , geboren .

Dort ging ich von 1957 bis 1962 an die Volksschule .

Ab 1962 besuchte ich das humanistisch - altsprachliche Dietrich - Bonhoeffer - Gymnasium in Wertheim am Main, wo ich im Juni 1970 die Reifeprüfung bestand .

Nach sieben Monaten Wehrdienst begann ich im Sommer - semester 1971 an der Universität Würzburg mein Medizin- studium. Hier legte ich im Oktober 1973 die ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1976 das medizinische Staats- examen ab. Nach der einjährigen Medizinalassistentenzeit am Krankenhaus in Marktredwitz an der Inneren , der Urologischen und der Chirurgischen Abteilung erhielt ich die Approbation . Von Januar bis April 1978 war ich am selben Hause als Assistent an der Anästhesie - Abteilung.

Meinen Restwehrdienst leistete ich von Mai bis Dezember 1978 als Stabs - und Schiffsarzt bei der Marine .

Ab Januar bis Dezember 1979 war ich als wissenschaftlich- er Mitarbeiter am Pathologischen Institut der Universität Würzburg tätig . Im Anschluß erfolgte die Fertigstellung der Dissertationsarbeit .

Seit April 1980 arbeite ich an der Fachabteilung für Röntgendiagnostik und Nuklearmedizin des Lehrkrankenhaus- es Ev. Stift St. Martin in Koblenz .

Hans Sack

Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a